LEÇONS

SUR

LES SUBSTANCES TOXIQUES

ET MÉDICAMENTEUSES

COULOMMIERS. — TYPOGRAPHIE PAUL BRODARD.

COURS DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

LEÇONS
SUR L'ACTION PHYSIOLOGIQUE
DES
SUBSTANCES TOXIQUES
ET MÉDICAMENTEUSES

PAR

A. VULPIAN

Professeur de pathologie expérimentale à la Faculté de médecine de Paris, membre de l'Institut et de l'Académie de médecine, médecin de l'Hôtel-Dieu, etc.

PARIS
OCTAVE DOIN, ÉDITEUR
8, PLACE DE L'ODÉON, 8

1882

AVANT-PROPOS

Le journal *L'École de médecine* avait commencé la publication des leçons que j'ai faites, en 1875, à la Faculté de médecine de Paris, sur les médicaments et les poisons ; mais ce journal a cessé de paraître avant d'avoir achevé cette publication, de telle sorte que les dernières leçons sont restées inédites. D'autre part, presque toutes les leçons insérées dans *L'Ecole de médecine* avaient été rédigées un peu précipitamment, parce qu'il fallait qu'elles fussent livrées à peu près à jour fixe ; il en était résulté qu'elles n'étaient pas, sur tous les points, conformes à ce que j'avais professé. Je désirais, depuis longtemps, donner une édition plus complète et moins incorrecte de ces leçons ; mais des circonstances diverses m'avaient forcé à ajourner ce projet. Je le réalise aujourd'hui.

L'édition actuelle diffère très notablement de celle qui a paru dans *L'École de médecine*. J'ai cherché à rétablir, le plus fidèlement que j'ai pu, le véritable texte de mes leçons. Plusieurs d'entre elles ont dû être, pour

cela, entièrement remaniées ; je citerai, entre autres, les trois premières leçons. Elles ont subi toutes, d'ailleurs, pour une autre cause, des modifications considérables. Depuis le moment où ce cours a été fait à la Faculté de médecine, les sujets qui y sont traités ont été l'objet de nouveaux travaux, qu'il m'a semblé impossible de passer sous silence. De même, je n'ai pas cru devoir ne point tenir compte des faits physiologiques découverts depuis cette époque, lorsque ces faits pouvaient fournir des arguments à l'appui de telle ou telle des démonstrations que j'avais exposées. Je cite, comme exemple, la découverte des nerfs sudoraux et du mécanisme de leur action sur la sécrétion sudorale. Ne convenait-il pas de signaler, chaque fois que l'occasion s'en présentait, l'influence des substances toxiques sur l'appareil nervo-sudoral, et de rapprocher les résultats obtenus par les auteurs qui avaient examiné cette influence des effets de ces mêmes substances sur les autres glandes? J'ai donc été entraîné à intercaler dans le texte primitif d'assez nombreuses additions.

Le caractère de ce cours n'a pas du reste subi de plus profondes modifications. Il demeure ce qu'il était, c'est-à-dire, comme je l'ai indiqué dans la première leçon, une suite d'études sur un certain nombre de substances toxiques et médicamenteuses. On y trouvera bien une indication sommaire de la plupart des faits relatifs à l'action exercée par ces substances sur l'économie animale ; mais je n'ai insisté que sur les points qui me paraissaient les plus importants, par rapport à la toxicologie, à la thérapeutique, à la physiologie et à la pathologie.

Les études résumées dans ces leçons ne sont ainsi, à

proprement parler, que des essais. Dès qu'on s'avance un peu dans la recherche du mode d'action des poisons ou des médicaments, on voit les difficultés s'accroître à chaque pas et l'on est bientôt obligé de reconnaître que chaque avenue dans laquelle on s'engage est une impasse sans issue actuelle. Il faut donc se résigner : d'autres investigateurs, pourvus de moyens moins imparfaits, pourront sans doute aller plus loin et vérifier les hypothèses que, faute de mieux, l'on a été obligé d'imaginer pour combler les lacunes de l'exploration directe.

Non seulement je n'ai pas dissimulé les difficultés chaque fois qu'elles nous barraient la route, mais encore j'ai tenu à les signaler le plus nettement que j'ai pu, afin de bien désigner les points sur lesquels doivent porter les efforts des expérimentateurs. Je me suis appliqué aussi à montrer l'inanité de certaines interprétations qui, sous la garantie d'une grande autorité scientifique, auraient pu être prises pour des théories exactes et faire évanouir toute idée de recherches nouvelles sur des sujets intéressants.

Comme exemples de ces interprétations, on peut citer les opinions de l'illustre physiologiste français Cl. Bernard sur le mode d'action du curare, de la strychnine, du sulfocyanure de potassium. Ces opinions (je parle de celles qu'il a d'abord professées) ont laissé de telles impressions dans la science, qu'aujourd'hui encore il est peu de physiologistes et de médecins qui ne disent et ne répètent, d'après les travaux de Cl. Bernard, que le curare fait mourir les animaux, parce qu'il détruit la motricité des nerfs moteurs ; que la strychnine tue, parce qu'elle abolit la propriété des nerfs sensitifs ; que le sulfocyanure de

potassium amène la mort, parce qu'il annihile la contractilité des muscles. Le curare est le poison des nerfs moteurs, il tue ces nerfs ; la strychnine est le poison des nerfs sensitifs, elle tue ces nerfs ; le sulfocyanure de potassium est le poison des faisceaux musculaires striés, il tue ces éléments anatomiques : qui ne connaît ces propositions, pour les avoir entendues, ou même pour les avoir énoncées? Or ce sont là tout autant de propositions inexactes, d'erreurs, pour les appeler par leur nom.

Tant que l'on a admis que le curare paralyse les muscles de la vie animale, parce qu'il anéantit la propriété des fibres nerveuses motrices, on a pu croire que l'histoire physiologique de ce poison était à peu près terminée et qu'il n'y avait plus d'autre inconnue à dégager que celle qui concerne le mode d'influence du curare sur la fibre nerveuse elle-même. Mais des physiologistes sont venus qui ont montré que la paralysie curarique précède l'abolition de l'action des nerfs moteurs sur les muscles, qu'elle a même lieu à un moment où cette action s'exerce avec autant d'énergie que dans l'état normal ; d'autres physiologistes se sont appliqués à prouver que, même au moment où, sous l'influence des excitants expérimentaux, les nerfs moteurs ne peuvent plus mettre les muscles en mouvement, l'abolition de la motricité de ces nerfs n'est qu'apparente et qu'ils ont conservé, à ce moment, toutes leurs propriétés physiologiques. Il a bien fallu alors abandonner l'opinion de Cl. Bernard et se livrer à de nouvelles recherches, qui n'ont pas été absolument stériles. Il est juste de rappeler que ce physiologiste avait lui-même reconnu le peu de solidité de sa

théorie ancienne sur l'action du curare et qu'il avait cherché à la modifier; mais il ne l'avait pas entièrement abandonnée, comme on peut s'en assurer en lisant quelques-uns de ses derniers écrits, et elle est certainement la seule connue, celle qui fait encore loi aujourd'hui. N'était-il pas utile de donner un certain développement à la réfutation de cette théorie?

Ce que je dis là du curare s'applique aussi à la strychnine et au sulfocyanure de potassium : j'ai eu soin de l'indiquer dès ma première leçon. La strychnine n'est pas un poison des fibres nerveuses sensitives : elle agit, comme on le savait déjà avant les recherches de Cl. Bernard, sur la substance grise de la moelle épinière. Quant au sulfocyanure de potassium, il n'a pas d'action élective sur les éléments propres des muscles : il peut tuer les animaux avant d'avoir modifié, en quoi que ce soit, les faisceaux musculaires primitifs striés.

Et la manière de voir de Cl. Bernard sur le mode d'action des anesthésiques, quelle fortune n'a-t-elle pas faite aussi ! Ne voyons-nous pas de nombreux médecins admettre, comme lui, que l'éther, le chloroforme, etc., sont des poisons des nerfs sensitifs ? Tant est puissante l'influence d'un grand nom ! Quel singulier rapprochement pourtant, dans un même groupe, dans le groupe des poisons des nerfs sensitifs ! D'une part, la strychnine ; d'autre part, les substances anesthésiques ! N'y avait-il pas, dans cette association bizarre, matière à réflexion et à doutes? Et puis, les expériences les moins compliquées ne démontrent-elles pas, avec une entière évidence, que la véritable théorie de l'action des anesthésiques est celle qu'avaient formulée, dès 1847, Flou-

rens et Longet, celle qui attribue les effets de l'éther et du chloroforme (il en est de même pour le chloral hydraté) à l'influence de ces substances sur la substance grise des centres nerveux?

En réalité, on ne connaît pas encore, aujourd'hui, un seul poison soit des fibres nerveuses sensitives, soit des fibres nerveuses motrices, dans le domaine de la vie animale, soit des fibres nerveuses sympathiques; c'est-à-dire un poison qui agisse primitivement — avant d'avoir produit aucune autre altération fonctionnelle — sur les propriétés physiologiques des unes ou des autres de ces fibres nerveuses.

Quant aux poisons musculaires, si l'on veut restreindre cette dénomination à des substances toxiques qui agiraient sur les faisceaux musculaires primitifs, avant d'avoir déterminé des troubles fonctionnels plus ou moins graves, menaçants pour la vie, souvent même mortels, de tels agents n'existent pas non plus. Mais il y a des poisons qui peuvent modifier directement la contractilité des fibres musculaires, en respectant plus ou moins complètement les fibres nerveuses motrices, lorsque l'animal n'est pas tué rapidement ou lorsqu'on entretient à l'aide d'insufflations pulmonaires, si c'est un mammifère, l'oxygénation du sang et les mouvements du cœur après la mort. La vératrine est un poison de ce genre et peut, à la rigueur, par conséquent, être considérée comme un poison musculaire. Mais aucun des nombreux sels métalliques qui ont été désignés par différents auteurs comme des poisons musculaires ne doit porter ce nom.

Je ne me suis pas borné à soumettre à une critique expérimentale, tout à fait désintéressée, les opinions qui avaient cours dans la science sur le mode d'action des diverses substances toxiques et médicamenteuses. Je me suis efforcé d'ajouter quelques faits nouveaux à ceux qui étaient déjà connus. J'ai cherché, en outre, à bien faire ressortir les applications que l'on peut faire, à la physiologie et à la médecine, des résultats obtenus à l'aide de l'expérimentation chez les animaux. Que d'aperçus intéressants nous ont ouverts ces sortes d'études ! Je n'en veux dire ici que quelques mots.

Les recherches sur le curare nous ont fait voir que le mécanisme de la transmission des incitations motrices aux faisceaux musculaires est plus complexe qu'on ne l'imaginait. Une grande obscurité couvre encore, il est vrai, ce qui a lieu entre l'extrémité de la fibre nerveuse motrice et le faisceau musculaire primitif, au moment où celui-ci est mis en contraction par une incitation nerveuse; mais l'analyse des effets du curare conduit à admettre qu'il pourrait y avoir là, entre les deux sortes d'éléments, une substance unissante particulière. L'entrée en jeu de cette substance serait nécessaire pour qu'il y eût transmission de l'incitation nerveuse au faisceau musculaire primitif; le curare paralyserait cette substance et empêcherait ainsi le passage de l'incitation de la fibre nerveuse au faisceau musculaire. Je ne parle de cette hypothèse qu'en faisant les plus grandes réserves, d'autant plus qu'elle ne serait pas, il faut bien l'avouer, suffisante à tout expliquer. Comment, en effet, se rendre compte, sans quelque autre supposition, de la paralysie déterminée par le curare, chez les mammifères, à un

moment où les nerfs moteurs semblent avoir conservé tout leur pouvoir excitateur sur les muscles? L'expérimentation permet d'affirmer que la paralysie ainsi produite n'a pas pour cause un trouble fonctionnel des centres nerveux et qu'elle tient réellement à une modification déterminée par le curare, au niveau de la terminaison des fibres nerveuses motrices. Mais quelle est cette modification? Où se produit-elle? Dans l'état actuel de la science, il est impossible de répondre à ces questions.

Ces problèmes, que soulève l'étude approfondie du curare, restent donc encore sans solution; mais, suivant moi, c'est déjà quelque chose pour les physiologistes que de savoir que ces problèmes existent; et ils l'ignoraient avant qu'on eût entrepris cette étude.

La pathologie, du reste, a profité aussi des résultats donnés par l'étude de l'action physiologique du curare. Dans certains cas de paralysie du nerf radial, parmi ceux qui sont attribués à l'influence du froid, on peut observer que le nerf et les muscles auxquels il se rend présentent un état qui reproduit exactement ce que l'on constate chez les grenouilles curarisées, ou chez les mammifères engourdis par le curare et soumis pendant quelque temps à la respiration artificielle. Le nerf radial, dans les cas auxquels je fais allusion, a perdu toute action sur les muscles de la région postérieure de l'avant-bras : quant à ces muscles, ils ont, au contraire, conservé toute leur contractilité. La persistance de la sensibilité et des actions vaso-motrices dans la région de distribution périphérique du nerf radial permet de supposer que les fibres motrices du même nerf, bien qu'impuissantes à mettre en jeu la contractilité des fais-

ceaux musculaires qu'elles innervent, ont conservé leurs propriétés physiologiques, comme les fibres sensitives et les fibres sympathiques. Il s'agit donc bien, ainsi que je le disais, d'un état semblable à celui de la paralysie curarique, dans la période que j'ai spécifiée. On doit admettre, par conséquent, pour ces cas de paralysie radiale, qu'il s'est produit, aux extrémités des fibres motrices du nerf radial, entre ces extrémités et la substance propre des faisceaux musculaires correspondants, une modification analogue à celle dont nous admettons l'existence, dans les mêmes points, chez les animaux curarisés.

Si l'on n'avait pas connu les effets du curare, on aurait sans doute hésité à accepter la possibilité d'une paralysie radiale de ce genre. Qu'eût-on dit pour d'autres cas de la même paralysie périphérique, dans lesquels le nerf radial a conservé toute sa motricité expérimentale? Soumis à l'influence de courants faradiques, à la partie inférieure et externe de l'avant-bras, le nerf radial paralysé détermine dans les muscles correspondants des contractions tout aussi énergiques que celles que provoque la faradisation du nerf radial du côté opposé; mais l'influx médullaire, mis en jeu par la volonté, ou par des incitations réflexes, n'a plus d'action sur les muscles innervés par le nerf radial paralysé. N'aurait-on pas considéré des relations cliniques de ce genre comme des observations erronées? Et cependant de tels faits existent : j'en ai vu d'incontestables. J'avoue que j'aurais été très perplexe et que je n'aurais admis ces faits qu'après de fortes hésitations, si je n'avais reconnu qu'il ne s'agit là, après tout, que d'une paralysie analogue à celle qui se produit

chez les mammifères, dans la première période de la curarisation.

Ce n'est là qu'un exemple des services que l'étude des substances toxiques peut rendre à la pathologie. J'ai rappelé dans ma première leçon les lumières que les recherches sur la strychnine avaient jetées sur la physiologie pathologique du tétanos. Il ne serait pas difficile de citer d'autres applications de ces études.

L'observation clinique avait montré maintes et maintes fois des cas d'anesthésie dans lesquels tel ou tel mode de la sensibilité cutanée était seul paralysé, les autres conservant leur intégrité. Eh bien, l'on a observé des faits du même genre chez des patients soumis aux inhalations d'éther sulfurique ou de chloroforme. Dans des cas de ce genre, on a souvent vu, pendant une certaine période de l'anesthésie produite par ces substances, la sensibilité tactile persister, alors que la sensibilité à la douleur était abolie. Je me souviens d'une malade chloroformée, chez laquelle on pratiquait l'excision de nombreuses végétations siégeant à la région vulvaire : elle comptait à haute voix chaque coup de ciseaux, sans manifester la moindre douleur, soit par des plaintes, soit par des mouvements des muscles de la face, soit par de l'agitation du corps. Cette analgésie avec persistance de la sensibilité tactile, s'observerait surtout, d'après certains auteurs, dans les cas d'anesthésie produite par l'emploi combiné du chloroforme et de la morphine.

Assurément, ces faits n'apportent aucun appoint de certitude aux faits si clairement révélés par la clinique ; mais cependant ils ne sont pas dépourvus d'intérêt au point de vue de la physiologie pathologique des anes-

thésies névrosiques. Ils autorisent à présumer que ces anesthésies ont pour cause des modifications portant sur la substance grise des centres nerveux et non sur les fibres nerveuses sensitives ou sur leurs extrémités périphériques. C'est là sans doute l'opinion de la plupart des pathologistes ; mais, comme il est impossible d'en démontrer l'exactitude d'une façon directe, il n'est pas inutile de faire appel à tous les arguments indirects qui peuvent lui servir d'appui.

Parmi les exemples qui montrent le parti que la pathologie peut tirer de l'étude de l'action des poisons, je citerai encore l'application qu'on a faite des recherches sur la nicotine à la physiologie des tremblements morbides. J'ai montré que les tremblements spasmodiques provoqués chez la grenouille par l'absorption de la nicotine n'ont lieu que lorsque l'isthme de l'encéphale a conservé intactes ses relations avec la moelle épinière. Si l'on a séparé sur une grenouille, par une section transversale, le bulbe rachidien de la moelle épinière, avant de soumettre l'animal à l'intoxication nicotinique, il n'y a aura plus, sous l'influence du poison, le moindre tremblement. Comme d'autres expériences prouvent que le tremblement de la nicotinisation ne dépend pas des parties des centres intra-crâniens, situées en avant de l'isthme encéphalique, on est en droit de conclure que ce tremblement a bien pour cause l'action de la nicotine sur le bulbe rachidien et les autres parties excitables de l'isthme encéphalique. Est-ce trop s'avancer que d'inférer que les tremblements ont, en général, leur point de départ dans des modifications spéciales de ces parties des centres nerveux ? N'étions-nous pas en droit, M. Charcot et

moi, d'invoquer ces expériences comme contribuant à établir que les altérations inconnues jusqu'ici, qui produisent les troubles du mouvement de la paralysie agitante, doivent avoir leur siège dans l'isthme de l'encéphale ?

On peut mentionner aussi, au même titre que les faits précédents, les données qu'ont fournies à la pathologie du cœur les recherches sur les poisons cardiaques. On a vérifié sur les animaux soumis à l'action de ces poisons tout ce que l'examen clinique avait fait admettre comme irrégularités des mouvements du cœur, et l'on a pu se convaincre que les interprétations des cliniciens étaient exactes. Si l'on met à découvert le cœur d'une grenouille sous la peau de laquelle on a introduit de la digitaline, de l'extrait d'inée ou une substance toxique analogue au point de vue des effets, on peut voir se produire toutes les modifications possibles des mouvements du cœur : l'accélération, le ralentissement de ces mouvements; des contractions partielles de la masse ventriculaire; des contractions isolées des oreillettes, c'est-à-dire non suivies de systoles ventriculaires ; des systoles avortées du ventricule, c'est-à-dire des faux pas du cœur (Bouillaud) ; des arhythmies rhythmées, des intermittences plus ou moins longues, etc.

Les vrais poisons cardiaques ne sont pas les seules substances intéressantes au point de vue de la physiologique pathologique des affections du cœur. Les anesthésiques, le chloroforme, divers éthers, le chloral, peuvent être employés pour étudier certains points de cette physiologie. Ces substances agissent incontestablement sur l'appareil nerveux intrinsèque du cœur, l'affaiblis-

sent de telle sorte que des syncopes se produisent plus facilement que dans l'état normal. Ces syncopes sont, en outre, plus dangereuses dans ces conditions. Les ganglions cardiaques intrinsèques recouvrent, en effet, plus difficilement que dans l'état normal, l'énergie nécessaire pour remettre le cœur en mouvement.

Il est facile d'appliquer ces données à l'histoire des lésions ou des névroses des plexus cardiaques chez l'homme.

Si l'on pousse un peu loin l'action des anesthésiques (chloral hydraté, chloroforme, éther sulfurique, éther bromhydrique, etc.) chez les grenouilles, on voit se produire des troubles intéressants des mouvements du cœur. Ces mouvements se ralentissent très notablement, et ils offrent des modes variés d'irrégularité. Le plus ordinaire consiste en des intermittences rhythmées, survenant après des séries de deux ou trois révolutions complètes du cœur, ou parfois après des séries plus nombreuses. Ces intermittences sont plus ou moins durables, quelquefois assez prolongées. Il s'y ajoute souvent d'autres irrégularités : chaque série de mouvements réguliers du cœur, par exemple, se termine, avant une intermittence, par une systole des oreillettes, non suivie d'une contraction du ventricule, ou suivie d'un resserrement à peine visible de cette cavité. Dans certains cas, il y a deux ou trois systoles auriculaires, dans une série, avant qu'il y ait une systole ventriculaire, etc. Si l'on excise le cœur d'une grenouille chez laquelle l'une ou l'autre de ces irrégularités est bien manifeste, on observe en général, aussitôt après le coup de ciseaux donné, un arrêt complet et souvent prolongé du cœur. Cet organe, entiè-

rement détaché, mis sur la table, reste ainsi en repos pendant un temps varié; puis les mouvements y renaissent. Or, ces mouvements offrent les mêmes caractères, le même genre d'irrégularité, que lorsque le cœur n'avait point été excisé. Si la série de mouvements réguliers séparant deux intermittences successives se composait alors de trois révolutions complètes, on constate des séries de trois mouvements complets, en examinant le cœur séparé du corps de l'animal; s'il y avait des contractions isolées des oreillettes, on en voit aussi dans ces nouvelles conditions : les intermittences ont une durée relative très analogue à celle qu'elles présentaient. Il s'agit, par conséquent, des effets d'un trouble fonctionnel de l'appareil nerveux intrinsèque du cœur. N'est-il pas permis, en s'appuyant sur ces faits, de penser que les intermittences et les irrégularités diverses des mouvements du cœur ont pour cause, le plus souvent tout au moins, des troubles de l'innervation intrinsèque de cet organe?

Il est inutile d'insister ici davantage sur les profits considérables que la médecine peut trouver dans l'étude de l'action physiologique des substances toxiques et médicamenteuses : je rappellerai cependant, en passant, que c'est à cette étude que nous devons l'introduction de certains agents nouveaux dans la thérapeutique, du chloroforme, par exemple, du chloral hydraté, de l'apomorphine, etc.

J'ai cherché, chaque fois que l'occasion s'en présentait, à compléter l'exposé des effets produits sur les animaux par l'indication des résultats observés chez l'homme. Quelques-unes des substances dont j'ai parlé

dans mon cours se prêtaient à ces excursions dans le domaine de la clinique ; mais pour plusieurs autres, qui n'ont été soumises à aucun assai thérapeutique sérieux, j'ai été forcé de me borner à ce qui concerne l'influence des doses toxiques et le mécanisme de cette influence.

D'ailleurs, il faut bien dire que l'étude de l'action physiologique des substances employées comme médicaments ne peut pas toujours être faite sur les animaux : il est un certain nombre de ces agents dont les effets thérapeutiques ne peuvent être observés que chez l'homme. Sur l'explication du mécanisme de ces effets, les expériences de laboratoire sont naturellement restées muettes. Il en est ainsi pour l'action thérapeutique des sels de quinine. J'ai montré les efforts tentés par divers médecins pour essayer, à l'aide de recherches entreprises sur des animaux, de découvrir le mécanisme de l'influence antipyrétique et antipériodique de ces médicaments. Efforts assurément très-louables; mais absolument vains ! Ce n'est pas une condamnation que je prononce ; c'est un fait que je constate. On découvrira sans doute plus tard ce mécanisme. Mais est-ce au moyen de la physiologie proprement dite ? Est-ce par une étude de plus en plus pénétrante des effets du médicament sur l'homme ?

Ce qui vient d'être dit du sulfate de quinine s'applique à d'autres agents thérapeutiques : à l'iodure de potassium, à l'arsenic, au mercure, par exemple. Je ne fais que rappeler ce que j'ai développé dans mon cours. Comment s'étonner que des expériences sur des animaux ne nous aient rien appris sur le mécanisme de l'action thérapeutique de ces substances ? C'est sur des maladies générales, constitutionnelles, que s'exerce l'in-

fluence des agents en question : elle ne s'exerce que progressivement, à la longue, probablement par une modification graduelle de l'agrégat organisé et vivant de tous les éléments anatomiques ; d'où résulte, d'une part, dans les parties déjà altérées, une sorte de suractivité de la tendance à la restitution du type normal et, d'autre part, dans tout l'organisme, un enchaînement, ou même, dans certains cas, une disparition de la cause morbide. Dans de telles conditions d'action, et tant que, chez les animaux, nous ne connaîtrons rien qui soit absolument semblable à la syphilis, à la scrofule, aux dartres, c'est sur l'homme seul que l'on pourra instituer des études relatives au mécanisme de l'influence des médicaments qui font la base du traitement de ces maladies. Il ne faut pas, du reste, se laisser aller à des espérances illusoires. Il s'agit des recherches les plus difficiles, les plus obscures, et nous n'avons encore en main aucun fil conducteur qui puisse nous guider. Mais ce fil, on parviendra sans doute à le saisir, en tournant le problème dans tous les sens, en le scrutant par toutes les faces. D'un autre côté, ce qui doit encourager les travailleurs, c'est que ces sortes de recherches, même lorsqu'elles sont infructueuses par rapport au but qu'elles visent, mènent parfois à des résultats assez intéressants, soit au point de vue de la pratique médicale, soit au point de vue de la pathologie générale et de la physiologie. Je n'en veux citer qu'un exemple.

C'est de l'action du salicylate de soude que je veux dire quelques mots, pour montrer comment on peut aborder, à l'aide d'études sur les substances médicamen-

teuses, certaines questions de pathologie et de physiologie qui ne sont guère accessibles autrement. Je ne fais qu'effleurer le sujet.

On sait que le salicylate de soude exerce une action des plus rapides et des plus efficaces sur le rhumatisme articulaire aigu. Dans des cas où plusieurs jointures sont prises, gonflées, congestionnées, très douloureuses, où le malade souffre d'une fièvre intense, de sueurs profuses, d'insomnie, etc., on voit le salicylate de soude, ingéré à la dose de 4, 6, 8 grammes par jour, produire en deux ou trois jours, parfois même en vingt-quatre ou trente-six heures, une amélioration des plus considérables, et il n'est pas rare de voir ces accidents disparaître au bout de peu de jours.

Ce qui est toujours le plus frappant dans les effets du salicylate de soude, c'est la rapidité avec laquelle il calme les douleurs aiguës du rhumatisme, si bien qu'un malade, dont on pouvait à peine toucher les jointures affectées, les remue parfois de lui-même, sans la moindre souffrance, dès le lendemain du jour où il a commencé à prendre ce médicament.

Le salicylate de soude a d'abord été essayé dans toutes les variétés de rhumatisme et d'affections rhumatoïdes. Des médecins ont cru, au début de ces essais, que ce médicament était d'une grande utilité dans toutes ces diverses sortes de cas. Mais plus tard on a bien été obligé de reconnaître qu'on s'était trompé.

Le salicylate de soude produit de bons effets chez un grand nombre de goutteux, au moment des attaques articulaires aiguës; il n'a d'ordinaire qu'une influence douteuse sur les accès subaigus; il n'a aucune action sur la goutte abarticulaire.

Lorsqu'il s'agit du rhumatisme articulaire, ce sel n'est réellement efficace que dans les cas aigus, surtout dans les cas de rhumatisme fébrile, multi-articulaire, plus ou moins mobile. C'est là qu'il triomphe d'ordinaire. Il n'a plus qu'une utilité éventuelle et rare dans les cas de rhumatisme subaigu, et il en a encore moins dans les cas d'exacerbation aiguë du rhumatisme articulaire chronique. On peut dire que, dans ces cas, le soulagement qu'il produit, lorsqu'il y a soulagement, n'est habituellement que momentané : au bout de deux, trois ou quatre jours, les douleurs reprennent leur intensité première, ou à peu près, quoique le malade reste soumis à des doses élevées du médicament. J'ai prescrit le salicylate de soude à un grand nombre de malades atteints de rhumatisme articulaire chronique, soit primitif, soit consécutif, lors des exacerbations auxquelles ils sont pour la plupart si exposés : je ne me rappelle pas un seul cas dans lequel il y ait eu une amélioration durable, c'est-à-dire une guérison de l'exacerbation qu'il s'agissait de traiter.

J'ai fait usage aussi du salicylate de soude dans un grand nombre de cas de rhumatisme blennorrhagique monarthritique ou polyarthritique. Je n'ai jamais obtenu la guérison d'un seul de ces cas à l'aide de ce médicament. Au bout de dix, quinze, vingt jours de traitement par le salicylate, pendant lesquels je n'avais observé que des améliorations peu marquées et passagères, lorsque les effets n'étaient pas à peu près nuls, ce qui n'était pas rare, il m'a fallu renoncer à l'emploi de ce sel et m'adresser à d'autres moyens : les révulsifs, tels que vésicatoires, badigeonnages de teinture d'iode, saignées locales ; le sulfate

de quinine, l'iodure de potassium, etc., à l'intérieur. Cette médication, bien que n'ayant qu'une influence peu active sur l'affection tenace contre laquelle elle était dirigée, était en réalité un peu moins impuissante que le salicylate de soude. Les insuccès de ce dernier médicament sont si constants que, dans certains cas où le diagnostic entre cette affection et le vrai rhumatisme articulaire aigu reste douteux, on peut, jusqu'à un certain point, l'établir à l'aide des résultats donnés par la salicylate. Pour le dire incidemment, on pourrait trouver dans ces résultats, si souvent heureux dans le rhumatisme articulaire franc, si souvent nuls dans le rhumatisme blennorrhagique, un argument à ajouter à tous ceux qui militent contre l'opinion d'après laquelle le rhumatisme blennorrhagique ne serait que le rhumatisme ordinaire survenu dans le cours de la blennorrhagie.

On voit donc que le salicylate de soude ne réussit guère que dans certains cas d'accès aigus de goutte articulaire et dans la plupart des cas de rhumatisme articulaire aigu fébrile. Il n'a le plus souvent aucune influence sur les affections rhumatismales abarticulaires. Cependant on l'a vu agir favorablement dans des cas de rhumatisme musculaire, et je l'ai trouvé véritablement efficace dans un cas de méningo-myélite rhumatismale aiguë.

Ce médicament est même impuissant — et c'est là un point qui mérite bien l'attention du médecin — contre les complications du rhumatisme articulaire aigu. Il n'a aucune action, dans l'immense majorité des cas, soit sur la péricardite, l'endocardite et l'endopéricardite rhumatismales, soit sur la pleurésie rhumatismale et j'ajoute que tous les médecins sont d'accord sur ce point. J'ai

vu un nombre considérable de faits qui ne laissent aucun doute sur l'exactitude de cette proposition. Tantôt il s'agissait de malades qui venaient à l'hôpital, atteints déjà depuis plusieurs jours de rhumatisme articulaire aigu et chez lesquels on constatait, dès le jour de leur entrée, les signes d'une endocardite valvulaire ; le traitement par le salicylate de soude faisait disparaître rapidement les phénomènes morbides articulaires, mais l'affection cardiaque ne subissait aucune modification, quelle que fût la durée du traitement par ce sel. Tantôt c'étaient des rhumatisants chez lesquels, au moment de l'entrée à l'hôpital, le cœur n'offrait pas le moindre signe de lésion confirmée ou d'irritation inflammatoire, et chez lesquels, malgré le traitement par le salicylate de soude, une endocardite ou une endopéricardite se développait pendant que les jointures se dégonflaient et cessaient d'être douloureuses. Parfois même, l'affection cardiaque n'apparaissait qu'après que les articulations semblaient revenues à l'état normal depuis un ou quelques jours, et, si l'on prescrivait de nouveau le salicylate de soude à ce moment, la marche de l'endocardite, de la péricardite ou de l'endopéricardite n'était aucunement influencée par ce traitement. Chez un jeune homme atteint de rhumatisme articulaire aigu et traité par le salicylate de soude, les articulations s'étaient déprises avec rapidité : au moment où il ne souffrait plus des jointures, quelques jours après son entrée à l'hôpital, une pleurésie d'abord simple, puis bientôt double, se déclarait ; l'épanchement augmentait rapidement, bien que l'on eût maintenu le traitement par le salicylate, en y ajoutant tous les autres moyens employés en pa-

reil cas, et le malade mourait de syncope peu de jours après le début de la pleurésie.

Ces différentes observations cliniques sur les effets du salicylate de soude n'offrent-elles pas un intérêt comparable à celui que présentent les faits expérimentaux les plus significatifs? Ne sont-ce même pas de véritables expériences de physiologie, et des expériences riches en enseignements?

La comparaison de ces observations nous donne des moyens de discuter la valeur des opinions émises sur le mécanisme de l'action du salicylate de soude dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu.

Diverses hypothèses ont été proposées pour expliquer cette action.

Dès le début de l'emploi de la médication salicylée dans le traitement de diverses maladies, on a invoqué, pour rendre compte de ses effets, l'action de l'acide salicylique et de ses sels sur les organismes microscopiques qui jouent le rôle de ferments. Je ne fais que citer cet essai d'explication : il ne pourrait être examiné et discuté que si l'on pouvait supposer avec quelque apparence de raison que le rhumatisme articulaire aigu est dû à un ferment particulier, et que le salicylate de soude, aux doses prescrites dans cette maladie, tue ce ferment. J'ajoute cependant qu'une telle supposition se trouve réfutée d'avance par les arguments dont je vais faire usage.

Une autre hypothèse attribue l'efficacité du salicylate de soude, dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu, à l'influence paralysante qu'il exercerait sur la sensibilité. Cette supposition a été suggérée sans doute par la vue de ces faits si ordinaires de disparition extrême-

ment rapide des douleurs rhumatismales aiguës; une physiologie complaisante est venue lui servir d'appui. A vrai dire, cette hypothèse mérite à peine d'être discutée. Aucune expérience sérieuse, faite dans des conditions rappelant celles de la clinique, n'a jamais fait constater un amoindrissement quelconque de la sensibilité de la peau ou des nerfs sensitifs chez des animaux auxquels on fait absorber une quantité notable de salicylate de soude. Aucun médecin n'a vu non plus la sensibilité cutanée affaiblie, d'une façon générale, chez les malades soumis à l'action de ce sel. D'ailleurs, le salicylate de soude, comme je l'ai dit, ne calme point d'une façon sensible les douleurs du rhumatisme articulaire chronique ni, en général, les névralgies dites rhumatismales, etc. On l'a bien vu, dans quelques cas, déterminer un apaisement plus ou moins complet des douleurs fulgurantes ou fixes, si souvent intolérables, du *tabes dorsalis ;* mais c'est là un résultat tout à fait exceptionnel. J'en puis parler en toute assurance, car j'ai prescrit plusieurs fois ce médicament, à de fortes doses, dans des cas de ce genre, et je n'ai pour ainsi dire jamais obtenu le moindre soulagement; si bien que j'ai été forcé, après divers autres essais tout aussi infructueux, d'en revenir aux injections hypodermiques de morphine, qui demeurent encore la seule ressource sur laquelle on puisse compter à peu près sûrement.

D'autres médecins ont cru pouvoir expliquer l'influence du salicylate de soude sur le rhumatisme articulaire aigu, en admettant qu'il agit sur l'appareil vaso-moteur. Sous l'influence du salicylate absorbé par les malades, les nerfs vaso-moteurs, excités d'une façon spéciale, feraient resserrer les petits vaisseaux des jointures affectées : d'où

une diminution de la congestion de la synoviale et de tous les tissus sous-synoviaux, et, par suite, diminution de l'irritation arthritique. Encore une hypothèse qui ne saurait résister au moindre examen. Pourquoi, si elle répondait à la réalité des choses, le salicylate de soude n'agirait-il que sur les vaisseaux des jointures affectées? Pourquoi n'aurait-il aucune action sur ceux de l'endocarde et du péricarde, sur ceux de la plèvre, lorsque ces membranes séreuses sont atteintes? Une pareille supposition n'aurait de raison d'être que si le salicylate exerçait son heureuse influence sur toutes les manifestations du rhumatisme articulaire aigu ; car, partout où il y a soit irritation, soit inflammation rhumatismale, il y a fluxion sanguine, c'est-à-dire dilatation vasculaire. Or, les faits cliniques sont ici décisifs : ce médicament n'agit d'une façon presque certaine que sur les jointures affectées et non sur l'endocardite, la péricardite, la pleurésie rhumatismale, etc. Donc l'hypothèse est sans valeur. Et, d'ailleurs, cette réfutation était-elle nécessaire? Quelle attention peut-on prêter à une théorie qui ignore évidemment que, dans toute irritation ou toute inflammation d'un tissu, les phénomènes vaso-moteurs n'ont qu'une importance secondaire; que ce sont des facteurs subordonnés ; que le phénomène dominant, c'est l'irritation de la substance organisée et vivante des éléments anatomiques. Ce n'est donc pas en diminuant d'une façon très passagère l'afflux du sang vers les jointures enflammées que le salicylate de soude, s'il avait ce pouvoir, contrairement à ce que je viens d'établir, pourrait déterminer une guérison rapide des arthrites du rhumatisme articulaire aigu.

D'autres médecins ont fait entrer aussi en jeu l'appareil vaso-moteur pour expliquer l'action du salicylate de soude, mais ils ont prêté un autre rôle à cet appareil. Suivant eux, le salicylate agirait sur les nerfs vaso-dilatateurs et déterminerait une dilatation générale des petits vaisseaux, principalement dans les viscères.

Les vaisseaux des tissus des jointures affectées d'arthrite rhumatismale, dilatés eux-mêmes sous l'influence de cette inflammation et gorgés de sang, subiraient un certain degré de déplétion, par suite de la dilatation vasculaire générale, due à l'absorption du salicylate de soude. Il en résulterait une diminution du gonflement, de la congestion et de la douleur. Rien à dire d'une si ingénieuse combinaison d'hypothèses!

On a pu supposer encore que le salicylate de soude agit sur le rhumatisme lui-même. Il est difficile de donner un corps à cette supposition, parce qu'on ne sait rien de précis sur la nature du rhumatisme. Mais si l'on se représente cette maladie comme liée à une dyscrasie, soit qu'il y ait une modification des éléments propres du sang, soit que l'on admette la pénétration et l'existence dans le sang d'une substance nocive particulière, et par suite une sorte de toxémie; ou si l'on croit qu'il y a une atteinte générale des éléments anatomiques du corps, créant une disposition plus ou moins forte aux déterminations locales du rhumatisme, etc.; si l'on admet, en un mot, une théorie quelconque du genre de celles que je viens d'indiquer, on comprendra comment certains médecins ont pu penser que le salicylate de soude agit sur le rhumatisme envisagé comme une maladie diathésique

et guérit le rhumatisme articulaire aigu en réduisant la diathèse à l'inertie.

On peut combattre aussi cette hypothèse à l'aide des faits cliniques, en rappelant encore que le salicylate n'a d'action bien nette que sur les arthrites du rhumatisme articulaire aigu et que, par conséquent, l'influence de ce médicament ne peut pas s'exercer sur le rhumatisme articulaire aigu envisagé comme affection générale ; autrement, il serait tout aussi puissant contre l'endocardite, la péricardite, etc., rhumatismales, que contre les affections arthritiques qui caractérisent la maladie.

Après avoir éliminé ces hypothèses au moyen de raisons tirées de la clinique, on peut se demander si l'on ne peut pas trouver une supposition plus satisfaisante. Je crois que l'on peut se rendre compte, jusqu'à un certain point, des effets du salicylate de soude dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu, en admettant que ces effets sont dus à l'action directe du médicament sur les éléments anatomiques des tissus articulaires irrités.

Les poisons et les médicaments qui agissent par absorption sont transportés par la circulation dans tous les points de l'organisme et pénètrent même vraisemblablement dans tous les éléments anatomiques. Les effets de chaque poison tiennent peut-être en partie à ce que ces substances pénètrent plus facilement dans certains éléments anatomiques que dans d'autres ; mais, à coup sûr, la véritable explication de ces effets se trouve dans la nature spéciale de la matière organisée des diverses sortes d'éléments anatomiques. Ces éléments sont nécessairement impressionnés d'une façon différente par telles ou telles substances dont ils incorporent quelques molé-

cules : les uns paraissent insensibles à l'influence d'un agent toxique qui en paralysera ou excitera d'autres. D'autre part, les propriétés physiologiques de certains éléments anatomiques sont modifiées de diverses façons par des substances toxiques différentes. C'est ainsi que se produiront les troubles fonctionnels par lesquels se traduira l'action de tel ou tel poison.

Les éléments anatomiques sont donc différents les uns des autres non seulement par leurs caractères morphologiques, physiques, chimiques, vitaux; mais encore par la manière dont leurs propriétés physiologiques sont influencées par certaines substances qu'ils incorporent éventuellement.

Ces prémisses posées, je ne vois aucune difficulté à admettre que le salicylate de soude exerce une influence spéciale sur les éléments anatomiques qui sont irrités dans les jointures atteintes d'arthrite rhumatismale aiguë. Cette influence serait telle que la modification de la substance propre de ces éléments, modification qui constitue l'irritation, disparaîtrait plus ou moins rapidement, parce qu'elle ne trouverait plus ses conditions premières d'existence et que ces éléments anatomiques pourraient alors revenir librement à leur état normal.

Cette hypothèse me paraît la seule qu'on puisse accepter. Elle n'a rien à redouter de ces observations cliniques contre lesquelles venaient toutes se heurter les autres suppositions. On conçoit effectivement que le salicylate de soude, qui agit sur les éléments anatomiques des surfaces articulaires et y fait disparaître l'irritation dont ils sont le siège, dans les cas de rhumatisme articulaire aigu, n'ait aucune influence du même genre sur

l'endocarde, sur le péricarde, sur la plèvre, etc., lorsque ces membranes sont atteintes d'affections rhumatismales aiguës; on comprend qu'il influe d'une façon moins énergique et moins constante sur les nerfs, sur les enveloppes de la moelle épinière et sur la moelle elle-même, que sur les synoviales. Quant aux muscles, il semble résulter de certaines publications que leurs affections rhumatismales aiguës peuvent être rapidement modifiées, amendées et guéries même par le salicylate de soude. Je n'ai pas suffisamment essayé la médication salicylée dans ces cas, pour pouvoir émettre un avis sur ce point : mais si les contractures et les douleurs rhumatismales aiguës cèdent en très-peu de temps à ce traitement, cela prouverait que le salicylate peut aussi modifier rapidement et d'une façon efficace, soit les faisceaux musculaires, soit les extrémités périphériques des fibres nerveuses qui se distribuent dans les muscles.

Revenons aux membranes séreuses qui ont été comparées aux synoviales : il est bien permis de supposer que les éléments anatomiques de ces membranes diffèrent de ceux des membranes articulaires, non seulement par leurs caractères, reconnaissables à l'examen direct, mais encore par la nature de leur substance. Je dirai même que cette différence est accusée d'une façon très claire par ce fait que ces membranes (les séreuses et les synoviales) ne sont pas influencées de la même façon par le salicylate de soude, bien qu'elles se trouvent vraisemblablement, au moment où leurs éléments anatomiques entrent en contact intime avec cet agent, dans les mêmes conditions d'irritation.

Ainsi donc, je crois qu'on est en droit de conclure des

observations cliniques que les effets du salicylate de soude dans le rhumatisme articulaire aigu sont dus à son action directe sur les éléments anatomiques irrités des articulations. L'irritation cessant, la douleur disparaît, la fièvre s'éteint, le gonflement se dissipe, et l'on voit que ces résultats thérapeutiques n'autorisent point à attribuer au salicylate de soude, comme on l'a fait, des propriétés analgésiantes, antipyrétiques, dénutritives.

L'abréviation extrême de la durée de la maladie, dans un grand nombre de cas, montre bien, si la conclusion que je viens de formuler est légitime, toute l'importance du rôle de l'affection locale des jointures dans le rhumatisme articulaire aigu. Sans contester en rien le caractère général de la diathèse héréditaire ou acquise, sous l'influence prédisposante de laquelle naissent les affections locales rhumatismales, on est obligé, aujourd'hui que les heureux résultats du traitement par le salicylate sont hors de doute, de reconnaître que la durée d'une attaque de rhumatisme articulaire aigu, lorsque les jointures sont seules prises, est, en grande partie, liée à celle de l'évolution des lésions locales des articulations, car, une fois ces lésions disparues, la fièvre tombe, l'appétit renaît, et le malade est guéri ou en voie de guérison.

Je sais bien que l'on pourrait m'objecter les faits cliniques dans lesquels, après la disparition des arthrites rhumatismales sous l'influence du traitement par le salicylate de soude, on voit se produire, alors même que l'on a maintenu le traitement, une inflammation de l'endocarde, ou du péricarde, ou des plèvres, en même

temps que la fièvre se rallume avec plus ou moins d'intensité. La maladie existait donc encore, malgré la disparition des arthrites, puisqu'elle a pu se traduire par une nouvelle détermination locale. Je ne méconnais pas la force de cette objection, bien que les faits qui lui servent de base soient exceptionnels ; mais on ne peut cependant pas non plus se refuser à admettre que les résultats du traitement par le salicylate de soude doivent modifier quelque peu l'opinion qui était acceptée par la plupart des médecins et qui considérait le rhumatisme articulaire aigu comme une maladie ayant, en général, une durée d'au moins deux à trois septénaires. Il y a des malades, atteints des formes les plus aiguës du rhumatisme multi-articulaire aigu, fébrile, qui sont guéris par le salicylate de soude, en un très petit nombre de jours, et guéris complètement, sans aucune reprise d'aucune sorte : c'est là un fait indéniable. Qu'il reste pendant plusieurs jours encore une disposition morbide plus ou moins menaçante, cela est possible ; cela est même sûr dans un certain nombre de cas, comme le prouvent les événements ultérieurs ; mais il n'en est pas moins acquis que la maladie en activité, le rhumatisme articulaire aigu, tel qu'il se montre à découvert, dans une attaque franche de cette maladie, est lié étroitement à l'affection des jointures, tant qu'il n'y a aucune manifestation abarticulaire. Je maintiens que les résultats du traitement par le salicylate de soude peuvent être invoqués à l'appui de cette proposition.

Une autre difficulté se présente, au sujet de la théorie à laquelle les faits cliniques m'ont conduit, pour l'explication des effets du salicylate de soude. Pourquoi ce

médicament, si efficace d'ordinaire dans le rhumatisme articulaire aigu, échoue-t-il à peu près constamment dans le traitement des exacerbations aiguës du rhumatisme articulaire chronique? Pourquoi en est-il de même dans les cas de rhumatisme blennorrhagique? Pourquoi réussit-il, au contraire, dans un certain nombre de cas d'accès aigus survenant dans le cours de la goutte articulaire chronique? N'y a-t-il pas là des contradictions difficilement conciliables avec la théorie proposée? Je ne crois pas qu'on puisse trouver là des arguments d'une grande valeur contre cette théorie. Si les exacerbations aiguës du rhumatisme chronique ne sont point guéries par le salicylate de soude, comme les attaques franches de rhumatisme aigu ; si, dans les cas les plus heureux, elles ne sont, en général, amendées favorablement que d'une façon tout à fait passagère, c'est que les conditions sont bien différentes dans les deux sortes d'affections. Dans le rhumatisme articulaire chronique, les éléments anatomiques ne sont sans doute pas dans l'état normal au moment où se produit l'exacerbation aiguë ; ils ont subi une certaine modification par suite de l'irritation chronique dont ils ont été le siège ; ils n'ont vraisemblablement plus la même impressionnabilité par rapport aux substances avec lesquelles ils peuvent se trouver en contact. On concevrait donc déjà, par ces considérations, comment le salicylate de soude pourrait ne pas agir avec autant de puissance sur les exacerbations aiguës du rhumatisme articulaire chronique que sur les attaques franches de rhumatisme articulaire aigu; mais il y a à tenir compte, en outre, de l'irritation, qui n'est peut-être pas de la même nature dans les deux sortes de con-

ditions et qui, en tout cas, est plus tenace dans les reprises aiguës du rhumatisme chronique que dans le rhumatisme articulaire aigu.

Ce sont certainement ces deux dernières conditions qui expliquent pourquoi le salicylate de soude n'a pour ainsi dire aucune action sur le rhumatisme blennorrhagique.

Quant à l'efficacité du salicylate de soude dans le traitement des accès aigus de goutte, on peut s'en rendre compte, en admettant, malgré la différence de nature, une certaine analogie comme degré d'intensité et de résistance, entre l'irritation des éléments anatomiques des jointures dans ces accès et celle des mêmes éléments dans le rhumatisme articulaire aigu.

On voit comment des études cliniques, attentives peuvent être parfois utilisées dans la discussion du mode d'action de certains agents thérapeutiques. C'est à des considérations du genre de celles que je viens de mentionner qu'il faut bien avoir recours, lorsqu'il est question de médicaments dont l'action ne se manifeste, chez l'homme, d'une façon appréciable, que dans les cas de maladies ou d'affections spéciales. Nous n'avons, pour des cas de ce genre, aucun renseignement à attendre de la physiologie expérimentale : toutes nos informations doivent être puisées dans la clinique. Le nombre des agents thérapeutiques auxquels s'applique cette proposition est grand. On peut dire qu'il y a une forte partie de la physiologie des médicaments qui, dans l'état actuel de la science, ne peut être étudiée que chez l'homme malade.

A. Vulpian.

15 octobre 1880.

COURS

DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE ET COMPARÉE

LEÇONS SUR L'ACTION PHYSIOLOGIQUE

DES

SUBSTANCES TOXIQUES

ET MÉDICAMENTEUSES

PREMIÈRE LEÇON

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Je ne me propose pas de faire un cours didactique et complet sur les *médicaments* et les *poisons ;* ce serait empiéter, sans grand profit, sur le domaine des chaires de thérapeutique et de médecine légale. Mon but est à la fois plus limité et plus spécial. Je ne parlerai que d'un certain nombre de substances toxiques et médicamenteuses, et je m'attacherai tout particulièrement à l'étude expérimentale de leur action physiologique.

La signification des mots : *médicaments*, *poisons*, ne peut guère être définie avec netteté; mais on s'accorde généralement sur le sens qu'on doit leur donner. Les médicaments sont des substances que l'on applique soit sur la peau, soit sur les membranes muqueuses exposées, soit sur des plaies, ou que l'on fait pénétrer

dans le corps, pour ramener à l'état normal des fonctions troublées par certaines causes morbifiques, ou pour guérir des lésions dont peuvent être atteints les divers tissus et les différents organes. — Les poisons sont des substances qui, introduites par absorption dans l'organisme, déterminent des altérations structurales ou des troubles fonctionnels plus ou moins graves, et peuvent même, lorsque leur action atteint un haut degré d'intensité, déterminer la mort ou tout au moins mettre la vie en danger.

Il est à peine besoin de rappeler en quoi les *poisons* diffèrent des *virus* et des *venins*. Les virus sont des matières albuminoïdes, nées dans la substance organisée des animaux, soit pendant la vie, soit par suite de la décomposition de cette substance (virus cadavérique), et qui peuvent, lorsqu'elles ont pénétré dans la circulation d'un individu vivant, produire des troubles morbides plus ou moins graves, quelquefois fatalement mortels (virus rabique, par exemple). Les virus diffèrent des poisons, non-seulement par leur constitution et leur origine, mais encore par d'autres caractères très importants. Ainsi, tandis que les poisons, envisagés d'un point de vue général, agissent avec une intensité proportionnelle à la dose absorbée, il ne paraît pas y avoir de rapport bien exact entre la quantité des virus introduits dans la circulation et la violence des effets qu'ils produisent. D'autre part, les virus ne déterminent pas, comme les poisons, un effet immédiat; ils n'agissent qu'après une période de temps plus ou moins longue, appelée période d'incubation.

Les venins se rapprochent des poisons beaucoup plus

que les virus. Ils diffèrent, il est vrai, des poisons surtout par leur provenance ; ils se forment, en effet, dans des organismes animaux et sont des produits de sécrétion glandulaire ; d'autre part, on n'en a pas extrait de substances chimiques entièrement assimilables aux principes actifs contenus dans les poisons[1] : mais ils produisent, comme les poisons, des effets immédiats, et proportionnels à la quantité de substance absorbée. Ajoutons qu'il est des venins qui déterminent des effets assimilables, dans une certaine mesure, à ceux que produisent des poisons spéciaux : ainsi le venin du crapaud agit énergiquement sur le cœur et cette action se rapproche, par ses caractères, de celle de la digitale ; le venin du triton (salamandre aquatique) agit aussi de la même manière.

Un grand nombre d'agents toxiques sont employés comme médicaments, c'est-à-dire appliqués extérieurement ou administrés intérieurement pour produire un effet curatif. Il n'y a pas de limite tranchée entre un médicament et un poison, certains médicaments pouvant devenir des poisons si l'on en absorbe une forte dose, et réciproquement un poison pouvant devenir un médicament quand il est donné à dose peu considérable. Il me suffit de citer, comme exemples, le sulfate de quinine, le nitrate de potasse, l'alcool, l'arsenic, le mercure, la morphine, l'atropine, la digitaline, la strychnine, l'acide cyanhydrique, etc., etc., qui peuvent, suivant la dose, agir comme médicaments ou comme poisons.

1. L'*échidnine*, que l'on a extraite du venin de la vipère, diffère des principes actifs des vrais poisons sous plusieurs rapports, et, en particulier, par sa composition chimique et, comme le fait remarquer M. Ch. Robin, par sa coagulabilité.

L'influence d'une substance toxique, même alors que cette influence est très rapide, offre une évolution qu'il importe au plus haut point de connaître : sans quoi, si l'on se bornait à constater l'état des fonctions au moment où les effets ont atteint leur plus haut degré d'intensité, on pourrait être induit en erreur et attribuer une action identique, ou à peu près, à des poisons qui agissent en réalité d'une façon très différente. Je dis cela parce qu'il faut bien savoir que, dans certaines conditions données, relatives soit à l'espèce animale soumise à l'expérience, soit aux doses employées, des substances toxiques qui, dans la première période de l'évolution de leur action, déterminent des effets très dissemblables, peuvent produire, dans la période ultime, des effets identiques ou paraissant tels. C'est ce qui arrive particulièrement lorsqu'on institue des expériences de toxicologie sur les grenouilles, animaux si souvent employés pour ces sortes de recherches.

Voici trois grenouilles. Sous la peau d'une patte postérieure, on injecte chez chacune d'elle, avec la seringue de Pravaz, une petite quantité d'une substance toxique dissoute dans de l'eau : chez l'une, on injecte ainsi quelques milligrammes de sulfate de *strychnine;* sur une autre, moins d'un milligramme de *curare;* chez la dernière, un centigramme de *chloral hydraté.*

Bientôt après, l'absorption est complète, et les trois grenouilles sont en résolution paralytique : elles sont inertes. Il est clair que l'on commettrait la plus impardonnable des erreurs si l'on concluait de ces résultats terminaux que les effets toxiques du curare, de la strychnine et de l'hydrate de chloral sont les mêmes, puisqu'ils

consistent dans une abolition du mouvement volontaire. Cette similitude apparente d'action masque des différences profondes; il suffit d'examiner avec soin les phénomènes qui précèdent cette dernière période pour s'en assurer. Mais on peut même le constater, en étudiant le mode de production de la paralysie déterminée par ces trois sortes de substances.

On peut reconnaître, en effet, que l'abolition de la motilité volontaire n'est pas due au même mécanisme, chez ces animaux placés sous vos yeux. Une analyse attentive de l'état des principaux organes et appareils chez chacune de ces grenouilles peut le démontrer facilement. C'est cette analyse qui doit être, pendant toute la durée de ce cours, notre souci principal, car c'est elle qui constitue le fond même de l'étude du mécanisme physiologique de l'action de tel ou tel poison, de tel ou tel médicament. Cherchons donc dans quel état se trouvent le système nerveux et les muscles chez ces trois grenouilles : nous allons voir se vérifier immédiatement ce que je viens de dire.

Occupons-nous d'abord de l'état des muscles. Avec une pile galvanique (pince de Pulvermacher) j'électrise les muscles, au travers de la peau, sur chacune de ces grenouilles successivement. On constate sans peine que ces muscles se contractent énergiquement chez les trois animaux. Je dois dire, en passant, qu'il n'en serait pas de même chez l'une de ces grenouilles, celle qui a été chloralisée, si la dose de substance injectée avait été plus considérable ; mais c'est là un fait que nous devons laisser de côté, du moins pour le moment. Le système musculaire est donc hors de cause : ce n'est pas à l'abo-

lition ni même à l'affaiblissement de la propriété physiologique des muscles, c'est-à-dire de la contractilité, qu'il faut attribuer la paralysie de ces animaux.

C'est donc sur l'état de leur système nerveux que nous devons concentrer notre attention.

Chez la grenouille curarisée, des expériences très simples démontrent, ainsi que nous le verrons prochainement, que les fonctions du cerveau et des autres parties de l'encéphale, ainsi que de la moelle épinière elle-même, sont plus ou moins respectées par le poison. Ce n'est donc pas en abolissant le fonctionnement de l'encéphale et, en particulier, les volitions et l'aptitude incito-motrice de l'isthme encéphalique, que le curare a paralysé cette grenouille ; ce n'est pas non plus en rendant impossible le fonctionnement réflexe de l'axe cérébro-spinal. Des expériences non moins décisives prouvent aussi que les fibres nerveuses sensitives conservent leur action à un haut degré chez les animaux curarisés. Ce n'est donc pas non plus à un engourdissement de ces fibres qu'est dû l'état de paralysie de la grenouille : d'ailleurs l'annulation de la sensibilité ne suffirait pas à produire une disparition complète de toute motilité. Mais, si l'on électrise les nerfs moteurs sur cette grenouille, un des nerfs sciatiques, par exemple, on voit que l'on ne provoque ainsi aucun mouvement des muscles du membre postérieur correspondant. Les nerfs moteurs n'agissent donc plus chez cette grenouille ; ils ne peuvent plus transmettre aux muscles les ordres de la volonté ou les stimulations réflexes : d'où la paralysie complète de cet animal.

En est-il de même chez les deux autres grenouilles ?

La grenouille strychnisée que nous voyons immobile aussi, privée de toute motilité spontanée ou réflexe, diffère notablement, sous le rapport de l'état du système nerveux, de la grenouille curarisée. D'abord, si l'on met le nerf sciatique à découvert d'un côté, et si on le coupe transversalement, il est facile de s'assurer que ce nerf a conservé un certain degré d'action sur les muscles. Lorsque je touche le bout périphérique du nerf avec la pince galvanique, il y a en effet des contractions des muscles de la jambe et du pied. Il convient cependant de dire dès à présent que, si l'on avait fait absorber une dose encore plus forte de strychnine, le nerf sciatique pourrait être dans le même état chez la grenouille strychnisée que chez la grenouille curarisée ; ce qui montre, — ainsi que je le faisais remarquer tout à l'heure à propos du chloral hydraté et de son action possible sur les muscles, lorsque la quantité absorbée est relativement considérable, — combien il est nécessaire de tenir compte des doses dans ces sortes d'études. Chez la grenouille strychnisée que nous examinons en ce moment, non seulement l'état des nerfs moteurs n'est pas le même que celui de ces mêmes nerfs chez les grenouilles soumises à l'action du curare ; mais le système nerveux central lui-même est affecté d'une autre façon. Il eût suffi, pour rendre cette différence reconnaissable, de lier, avant de pratiquer l'intoxication, l'artère iliaque d'un côté, sur chacune des deux grenouilles. Nous aurions vu, une fois l'empoisonnement effectué, la grenouille curarisée remuer son membre préservé de l'action directe de la substance toxique. Ces mouvements se seraient produits, non seulement sous l'influence des excitations portant

sur ce membre, mais encore sous l'influence d'excitations agissant sur les parties immobiles du corps, et même aussi d'une façon spontanée en apparence : ils auraient été assez énergiques, et semblables d'ailleurs, comme forme, à ceux qu'exécute le membre postérieur d'une grenouille non empoisonnée. Au contraire, chez la grenouille paralysée par une dose suffisante de strychnine, le membre postérieur préservé resterait étendu, flasque ; il offrirait toutefois de temps en temps des contractions spasmodiques, mais sans énergie, de ses diverses masses musculaires ; en outre, les chocs ébranlant la table sur laquelle repose l'animal détermineraient dans ce membre des secousses convulsives plus ou moins prononcées. Ainsi, la différence que présenteraient les deux grenouilles, sous le rapport de l'état du membre préservé, montrerait bien que les centres nerveux ne sont pas atteints de la même façon chez ces deux animaux.

Si nous examinons maintenant l'état du système nerveux de la grenouille chloralisée, nous trouvons que le nerf sciatique a conservé complètement son action sur les muscles qu'il innerve. Mais le système nerveux central est, chez cette grenouille, dans un état bien différent de celui qu'il présente chez les deux autres grenouilles. Si nous avions lié l'artère iliaque d'un côté, chez cette grenouille, avant d'injecter du chloral hydraté sous sa peau, nous verrions en ce moment le membre correspondant à l'artère liée dans une immobilité tout aussi complète que celle des autres membres, et les excitations soit des autres parties du corps, soit de ce membre lui-même, n'y feraient naître aucune contraction musculaire. Les fonctions incitatrices, sensitives et réflectives des cen-

tres nerveux sont absolument suspendues chez cet animal.

J'ai donc démontré ce que je disais tout à l'heure, à savoir que, si le curare, le sulfate de strychnine, l'hydrate de chloral, absorbés par des grenouilles, peuvent, dans certaines conditions données, produire, comme effet terminal, une paralysie complète des mouvements, le mécanisme de cette paralysie est très différent dans les trois cas dont il s'agit.

D'ailleurs, ainsi que je le disais aussi, l'examen des phénomènes qui précèdent la période de résolution paralytique nous aurait fait voir des différences profondes entre ces substances, sous le rapport de l'évolution de leurs effets toxiques. Ces différences eussent été bien remarquables, surtout en ce qui concerne l'action des sels de strychnine, dont les propriétés convulsivantes sont si connues.

Les convulsions provoquées par la strychnisation auraient persisté très longtemps et se produiraient encore maintenant, si l'on avait injecté sous la peau de cette grenouille une quantité beaucoup plus faible de strychnine.

En abaissant la dose de chloral hydraté, nous aurions sans doute pu obtenir cet état de l'animal, dans lequel la motilité est conservée dans une certaine mesure, les mouvements respiratoires persistent, la sensibilité étant plus ou moins affaiblie.

C'est en usant ainsi d'abord de doses relativement faibles, puis de doses de plus en plus fortes ; en étudiant avec soin et avec méthode la structure, les propriétés, les fonctions des éléments anatomiques, des tissus, des organes, des appareils, chez les animaux soumis à tels ou tels poisons, dans les différents stades successifs de

l'intoxication, que l'on peut arriver à déterminer avec netteté les véritables effets, les effets caractéristiques, de ces substances toxiques. Il ne faut pas se borner non plus à expérimenter sur les animaux d'une seule classe, sur les grenouilles par exemple ; il est bon de soumettre à l'expérimentation les animaux des autres classes de vertébrés, particulièrement les mammifères, surtout lorsque, comme nous, on veut essayer de tirer des applications thérapeutiques, des données physiologiques acquises. Si nous avions fait des expériences relatives au curare, à la strychnine, au chloral hydraté, sur des mammifères, sur des chiens, par exemple, les différences qui existent entre ces substances, sous le rapport de leurs effets, se seraient manifestées avec une telle évidence que les questions que nous venons de discuter, à propos de l'influence de ces agents sur les grenouilles, n'auraient même pas pu être posées.

J'ajoute que lorsqu'on se place à un point de vue plus général que le nôtre et qu'on veut connaître d'une façon plus complète l'action des substances toxiques, il est nécessaire d'étendre ses recherches même hors de l'embranchement des vertébrés. On peut acquérir ainsi des notions intéressantes sur la manière différente dont se comportent les éléments des muscles, des nerfs, des centres nerveux, des glandes, etc., dans les divers groupes zoologiques, sous l'influence de telle ou telle substance toxique, ce qui offre une certaine importance au point de vue de la physiologie générale.

Comme autre exemple de ces effets toxiques, qui paraissent semblables si on les examine d'un coup d'œil

superficiel et qui, au contraire, sont reconnus pour très différents lorsqu'on les étudie avec plus d'attention, on peut citer l'action de l'acide carbonique et celle de l'oxyde de carbone sur l'économie. Si l'on soumet deux chiens, l'un à l'inhalation de l'acide carbonique, l'autre à l'inhalation de l'oxyde de carbone, ces deux animaux ne tarderont pas à périr asphyxiés. Ils mourront l'un et l'autre par arrêt de l'oxygénation respiratoire du sang. Mais le sang, comme nous l'a appris Cl. Bernard, sera dans un état bien différent chez l'un et chez l'autre de ces animaux. Les globules sanguins du chien asphyxié par l'acide carbonique peuvent se charger de nouveau d'oxygène si on les met dans les conditions convenables; aussi la respiration artificielle, pratiquée au moment où vient d'avoir lieu le dernier mouvement respiratoire chez cet animal, le ramène-t-elle rapidement à la vie : chez le chien asphyxié par l'oxyde de carbone, le sang est très rouge, au lieu d'être noir comme chez le précédent; l'oxyde de carbone forme avec l'hémoglobine des globules sanguins une combinaison d'une certaine fixité qui rend ces éléments anatomiques incapables de se charger d'oxygène, et la respiration artificielle, pratiquée au moment que je viens d'indiquer, demeure inefficace : le cœur s'arrête; l'animal est irrévocablement mort.

En résumé, pour acquérir des données précises sur l'action des médicaments et des poisons, il faut observer les modifications générales qu'ils produisent dans le fonctionnement de la vie, en suivant ces modifications pas à pas depuis le moment de l'introduction des substances dont il s'agit dans l'organisme jusqu'au moment

où les effets ont atteint leur summum d'intensité : puis, l'on doit, en instituant des expériences sur diverses sortes d'animaux, rechercher par les différents moyens d'analyse dont on peut disposer (investigations histologiques, chimiques, physiologiques), quels sont les éléments anatomiques ou les liquides de l'organisme atteints par ces substances, quelle est la nature de cette atteinte, quel en est le degré, etc. Ce sont ces dernières recherches qui nous éclairent sur le mécanisme des effets que nous avons tout d'abord constatés et étudiés.

Les effets produits par les substances toxiques sont toujours dus à des modifications matérielles de tels ou tels éléments anatomiques, de telle ou telle humeur; mais ces modifications ne sont pas d'ordinaire reconnaissables directement par nos moyens actuels de recherches. Dans d'autres cas assez rares, il est vrai, il n'en est pas de même; l'agent toxique laisse des traces très évidentes. C'est ce qui a lieu, par exemple, pour l'oxyde de carbone, comme je viens de l'indiquer.

C'est ce qu'on observe encore dans les cas d'empoisonnement par le phosphore. Supposons un homme empoisonné par ingestion stomacale d'une dose modérée de phosphore. Ce malade s'affaiblit peu à peu au milieu de souffrances plus ou moins vives; il présente différents symptômes : endolorissement plus ou moins pénible dans la région épigastrique, malaise général, parfois vomissements et diarrhée, ictère constant; la fièvre peut faire défaut, ou bien ne se manifester que tardivement; il y a, dans certains cas, des hémorrhagies intestinales, sous-cutanées, des douleurs viscérales et musculaires; les

forces ne tardent pas à décliner ; le malade ressent de l'engourdissement général, des fourmillements dans les extrémités ; on peut même constater un certain degré d'anesthésie cutanée dans tels ou tels points, surtout aux membres ; la faiblesse devient extrême ; il y a du délire ou des convulsions, puis une période de coma précède la mort qui a lieu, en général, au bout de peu de jours. Ce sont là les symptômes de l'empoisonnement aigu ou subaigu par le phosphore. Mais quel est le mécanisme par lequel se produisent ces effets ? L'anatomie pathologique nous donne, à cet égard, des indications précieuses, en nous montrant les lésions graves que le phosphore détermine : stéatose du foie avec un certain degré d'hépatite interstitielle ; altérations analogues des reins ; stéatose des muscles de la vie animale et du myocarde ; altérations graisseuses des épithéliums glandulaires de l'estomac, de l'intestin ; modification du sang, des petits vaisseaux ; hémorrhagies sous la plèvre, le péricarde, l'endocarde, le péritoine, ou dans les cavités séreuses ou dans les intestins, etc.

Il convient d'avouer que l'expérimentation a été jusqu'ici tout aussi impuissante que l'observation clinique à nous fournir des données relatives au mode d'action de certaines substances toxiques ou médicamenteuses. Il en est dont les effets thérapeutiques sont peut-être les plus remarquables et les plus importants de tous ceux que nous voyons se produire dans la pratique médicale, et qui agissent par un mécanisme dont nous ignorons absolument le secret. Tels sont le mercure et l'iodure de potassium, si puissants contre la syphilis et

la scrofule ; tel est l'arsenic, si efficace dans les cas de dermatoses chroniques, d'intoxication palustre invétérée ; tel est encore le quinquina ou la quinine, ce remède véritablement héroïque dans le traitement de la fièvre intermittente. Qui peut se vanter, au moment actuel, de connaître le mécanisme physiologique de l'action thérapeutique de ces merveilleux médicaments ?

Notre ignorance à l'égard du mode d'action de ces diverses substances, dans les cas que nous venons de citer, n'a rien, en réalité, qui puisse surprendre un esprit réfléchi. Dans tous ces cas, il s'agit de maladies caractérisées par des manifestations dont la genèse est encore environnée d'une obscurité complète. D'autre part, l'action physiologique de l'iodure de potassium, du mercure, du sulfate de quinine, sur l'homme et les animaux, à l'état sain, est encore inconnue aujourd'hui : tout ce que nous en savons se borne à quelques données discutables et sans grande signification. Enfin, il est permis de supposer que les substances toxiques et médicamenteuses peuvent exercer, dans certains cas, sur des organismes malades, une influence agissant, d'une façon exclusive ou tout au moins prédominante, sur la déviation morbide des processus vitaux et, par conséquent, impossible ou difficile à étudier sur des organismes sains. Comment donc pourrait-on s'étonner de ne posséder encore aucune notion satisfaisante sur le mode d'action thérapeutique de ces substances ?

La recherche des propriétés physiologiques des substances toxiques et médicamenteuses est d'une importance considérable en médecine.

De grands progrès ont été réalisés, au profit de la médecine légale, grâce à l'étude de l'action physiologique de ces substances. En effet, s'il est des substances toxiques parfaitement définies, cristallisables, qu'on peut extraire des viscères d'un individu mort par empoisonnement, et que l'expert peut mettre sous les yeux des juges et des jurés, il en est d'autres qui ne peuvent pas être entièrement isolées. Quelques-unes de ces substances peuvent être reconnues à l'aide de certaines réactions chimiques; mais l'essai physiologique offre à l'expert, dans bien des cas, une précieuse ressource. S'il y a eu intoxication, le médecin légiste peut ainsi, dans certains cas, à l'aide d'expériences faites sur les animaux, parvenir à déterminer, avec une suffisante précision, le genre de poison auquel il faut attribuer la mort. C'est en employant cette méthode qu'on peut arriver à soupçonner, soit dans les déjections, soit dans les voies digestives, la présence de la digitaline, de la nicotine, des extraits ou des alcaloïdes des solanées vireuses, de l'extrait de fève de Calabar, etc.

D'ailleurs, même pour les substances que les caractères chimiques permettent de reconnaître, l'expérimentation physiologique apporte un utile complément d'information. C'est ainsi, par exemple, que les essais sur des animaux pourront indiquer, dans tel cas déterminé, l'existence d'un poison convulsivant, agissant comme la strychnine, dans les matières soumises à l'examen médico-légal : un résultat expérimental de ce genre, sans avoir la valeur décisive des données de l'analyse chimique, sera pourtant très significatif et parfois il pourra remettre ou retenir l'expert chimiste dans la bonne voie.

Cette sorte d'examen est venu combler une lacune que les investigations microscopiques, chimiques et physiques, laissaient encore dans la partie de la médecine légale qui a pour but la recherche des poisons : grâce à ce progrès, on peut affirmer qu'aujourd'hui on ne connaît plus de poison qui puisse, mêlé ou uni à des matières organiques, échapper aux recherches de la justice.

La thérapeutique ne tire pas un moindre profit de l'étude de l'action physiologique des médicaments. C'est par cette étude que l'on peut parvenir à régulariser l'administration de ces substances, à bien fixer les indications auxquelles elles peuvent répondre. Il ne suffit pas de savoir, par exemple, que la digitale a une action puissante sur le cœur, qu'elle peut en ralentir les mouvements ; il faut encore savoir par quel mécanisme elle produit ces effets, de façon à bien préciser les cas d'affection du cœur dans lesquels on doit prescrire les préparations de digitale, et ceux dans lesquels on doit ne pas les employer.

L'étude physiologique des purgatifs, en montrant que ces substances n'agissent pas toutes par un mécanisme absolument identique, doit guider dans l'emploi qu'on peut avoir à en faire : il en est de même en ce qui concerne les vomitifs.

La connaissance du mode d'action du chloral hydraté a conduit à en faire usage, non seulement dans les cas d'insomnie, mais encore dans le traitement de certaines affections convulsives : le tétanos, l'éclampsie, la chorée.

On pourrait rappeler encore que c'est à l'expérimentation physiologique que l'on doit l'emploi thérapeutique

de la strychnine, du chloroforme, de l'apomorphine, etc.; mais il est presque inutile de citer des exemples pour montrer l'utilité de nos études au point de vue de la thérapeutique. J'insiste sur cette remarque : quand bien même la recherche du mécanisme des effets physiologiques, déterminés par les substances toxiques et médicamenteuses, n'aurait pas conduit à des données thérapeutiques nouvelles, la connaissance de ce mécanisme aurait encore une grande importance, parce qu'elle peut fournir la raison de l'action curative de tels ou tels médicaments; parce qu'elle apprend ce qu'on peut espérer, dans tels ou tels cas déterminés, de l'emploi de ces substances; parce qu'elle permet souvent de suivre pas à pas la marche de l'amendement dû à la médication mise en usage; parce qu'elle donne enfin au médecin des lumières sans lesquelles il ne persévérerait peut-être pas dans la voie où il s'engage, jusqu'à ce qu'il ait obtenu tout ce qu'il est en droit d'espérer.

Les recherches faites sur le mode d'action physiologique des substances médicamenteuses n'ont pas seulement apporté leur tribut à la thérapeutique, elles ont encore éclairé certains points de la pathologie elle-même.

C'est seulement lorsqu'on a connu le mode d'action de l'extrait de noix vomique et de la strychnine sur les animaux, qu'on a pu se faire une idée juste de la physiologie pathologique du tétanos. La ressemblance si grande, qui existe entre cette affection et le strychnisme, a permis de conclure que le tétanos est dû, comme les convulsions strychniques, à un état d'excitabilité exagérée de la substance grise de la moelle épinière et du

bulbe rachidien. Les excitations qui partent de la plaie, dans les cas de tétanos traumatique, sont conduites à la moelle par les nerfs sensitifs. Là, elles provoquent et entretiennent non-seulement un état d'éréthisme morbide de certaines parties de la substance grise de la moelle épinière et du bulbe rachidien, mais encore une irritation maladive qui affecte d'abord certains points de cette substance grise et qui tend à se propager aux autres points en suivant une marche presque toujours la même. C'est cette irritation qui suscite le spasme tonique des muscles des mâchoires, du cou, du dos, etc. Les accès de redoublement des convulsions sont déterminés par des exacerbations de l'état morbide de la moelle épinière et du bulbe, et ces exacerbations ou bien se produisent sur place sans provocations périphériques reconnaissables, ou bien sont dues soit à des augmentations des excitations qui émanent de la plaie, soit à des stimulations, portant sur des nerfs sensitifs d'autres régions. Je crois devoir vous rappeler encore que ces connaissances, fournies par la comparaison entre le tétanos et le strychnisme, ont guidé tous les efforts de la thérapeutique : section des nerfs intéressés dans la plaie, amputation de la partie blessée, administration des substances qui affaiblissent le pouvoir réflexe du bulbe rachidien et de la moelle épinière, comme le chloral, le bromure de potassium, etc.

On n'a pas eu, non plus, d'idée nette sur le siége de la modification des centres nerveux qui produit le tremblement de la paralysie agitante, avant d'avoir connu les effets de la nicotine. Dans des expériences déjà anciennes, faites sur des grenouilles, j'avais constaté qu'un

des premiers effets produits par la nicotine consiste en un tremblement très remarquable de toutes les parties du corps. Sur quel point de l'économie agit la nicotine pour produire un pareil effet? J'ai vu que ce tremblement n'a pas lieu dans un membre dont on a préalablement coupé le nerf principal. Ce n'est donc pas sur les extrémités du nerf, ni sur les muscles en relation avec lui, que le poison agit. La section transversale de la moelle épinière empêche aussi le tremblement de se déclarer dans les parties dont les nerfs prennent origine dans le segment inférieur ou postérieur de ce centre nerveux : ce n'est donc pas non plus par l'intermédiaire de la moelle épinière que la nicotine produit les tremblements en question. Faisant alors la recherche expérimentale en sens inverse, c'est-à-dire partant du cerveau pour revenir vers la moelle, j'enlevai successivement les lobes cérébraux, les couches optiques, les tubercules bijumeaux, le cervelet, avant d'introduire la nicotine sous la peau : je vis encore se produire les tremblements provoqués par la nicotine. Mais, si j'enlevais alors la partie de l'isthme de l'encéphale qui correspond à la protubérance annulaire et au bulbe rachidien des mammifères, je n'observais plus la production des tremblements.

Or, les tremblements causés par l'intoxication au moyen de la nicotine sont bien des tremblements généraux, se manifestant dans toutes les parties du corps, et l'on peut, ce me semble, sans faire un rapprochement trop forcé, appliquer la donnée qui ressort de ces expériences à la physiologie pathologique du tremblement de la paralysie agitante, du tremblement sénile, du trem-

blement alcoolique, peut-être même du tremblement mercuriel et du tremblement saturnin. Par conséquent, on est en droit, jusqu'à un certain point, d'inférer que ces diverses sortes de tremblements peuvent avoir pour cause une modification morbide de certains points de la protubérance annulaire ou du bulbe rachidien. Disons pourtant qu'il ne faudrait pas aller plus loin dans cette voie d'inductions; car on ne peut pas douter que le tremblement de telle ou telle partie du corps, dans certaines conditions, ne puisse dépendre de troubles fonctionnels de la moelle épinière ou des muscles eux-mêmes.

L'étude de l'action physiologique des substances toxiques ou médicamenteuses a introduit des données nouvelles dans l'examen de certains problèmes importants de physiologie générale. C'est ainsi que les recherches faites à l'aide du curare ont donné lieu à d'intéressantes présomptions sur le mode de relation physiologique qui existe entre les fibres nerveuses motrices et les faisceaux primitifs des muscles à fibres striées. C'est en approfondissant le mécanisme de l'action de l'atropine, que l'on est arrivé à des connaissances plus précises sur les nerfs modérateurs du cœur; et l'étude des nerfs accélérateurs du cœur a profité de ces mêmes recherches.

C'est encore à l'aide de l'atropine que l'on a pu démontrer bien nettement l'existence de nerfs agissant d'une façon directe sur les éléments anatomiques propres des glandes; et méritant, à cause de cela, le nom de nerfs sécréteurs.

On connaît les expériences de Cl. Bernard sur les

effets de la faradisation de la corde du tympan. On provoque ainsi, en même temps, comme il l'a montré, une hypersécrétion de la glande sous-maxillaire et une suractivité considérable de la circulation sanguine dans cette glande. L'hypercrinie salivaire est-elle due à une excitation directe des éléments de la glande? Est-elle le résultat pur et simple de l'afflux plus grand du sang et d'une augmentation de pression qui se produirait par suite dans les vaisseaux de cet organe? On pouvait déjà, grâce aux travaux de M. Ludwig et de Cl. Bernard, opposer des arguments sérieux à l'hypothèse qui voudrait expliquer la sécrétion exagérée de la salive sous-maxillaire par la suractivité de la circulation sanguine intra-glandulaire. Mais on ne possédait pas la preuve péremptoire d'une action directe, indépendante, de la corde du tympan sur le travail sécrétoire de la glande. L'étude de l'action de l'atropine sur les glandes salivaires a fourni cette preuve.

M. Keuchel avait constaté que, chez les animaux soumis à l'action toxique de l'atropine, la faradisation de la corde du tympan ne produit plus d'écoulement de la salive sous-maxillaire. M. Heidenhain fit un pas de plus. Il reconnut que si la faradisation de la corde du tympan unie au nerf lingual, ne provoque plus d'exagération de la sécrétion salivaire sur un chien atropinisé, elle détermine encore les phénomènes vasculaires, c'est-à-dire la congestion de la glande et la suractivité de la circulation sanguine au travers de cet organe.

Les effets vasculaires et sécrétoires de la faradisation de la corde du tympan ne sont donc pas liés les uns aux autres d'une façon indissoluble. Ils dépendent, les uns et

les autres, de l'excitation de fibres nerveuses différentes, si différentes même, que l'atropine peut abolir l'action physiologique des unes en respectant l'action des autres. On pourrait, il est vrai, objecter que l'atropine met la glande dans l'impuissance sécrétoire, en agissant sur ses éléments propres; mais M. Heidenhain a montré, comme je le ferai voir dans une autre leçon, que les cellules propres de la glande conservent, chez l'animal atropinisé, leurs aptitudes fonctionnelles. Les effets de l'atropine sont donc bien la conséquence d'une action de ce poison. Et la corde du tympan contient donc deux sortes de fibres nerveuses : des fibres vaso-dilatatrices qui échappent à l'action toxique de l'atropine, et des fibres sécrétoires qui sont paralysées par ce poison. L'existence de fibres nerveuses sécrétoires semble ainsi mise hors de doute.

Ce fait est de la plus haute importance, car il s'applique sans doute plus ou moins complètement à la physiologie de toutes les glandes. En tout cas, il est facile de prouver, comme je vous le montrerai bientôt, en étudiant le jaborandi, qu'il y a la plus grande similitude, sous ce rapport, entre la sécrétion salivaire et la sécrétion sudorale.

L'étude physiologique des poisons et des médicaments, faite au point de vue de la médecine, devrait, autant que possible, porter sur l'homme lui-même : mais j'ai à peine besoin de dire que l'on ne peut pas aller bien loin, pour un grand nombre de ces substances, en suivant cette voie. Pour quelques poisons, il n'y a même pas à songer à des essais; pour d'autres, on ne peut les employer qu'à

doses thérapeutiques et il serait par conséquent impossible d'acquérir ainsi des notions précises sur les effets qu'ils produisent à hautes doses. D'ailleurs, pour étudier le mécanisme de l'action de ces substances, même à doses thérapeutiques, il est nécessaire de faire certaines recherches qui ne peuvent être entreprises ou menées à bonne fin qu'en mettant les organes à nu. L'expérimentation sur les animaux est donc une nécessité de ces sortes d'études : elle doit être complétée, autant que faire se peut, par des observations recueillies sur l'homme.

Or, les conditions dans lesquelles s'accomplit l'expérimentation sur les animaux sont loin d'être indifférentes pour le résultat des expériences.

D'une façon générale, il faut choisir, comme sujets des expérimentations, des animaux dont l'organisation ne s'éloigne pas trop de celle de l'homme. La plupart de nos expériences de laboratoire sont faites sur des chiens, des chats, des lapins, des cobayes, des rats, c'est-à-dire sur des mammifères. Mais on ne peut pas toujours se conformer à ce précepte. Quand on veut étudier pendant un temps plus ou moins prolongé les mouvements du cœur sur cet organe mis à nu, il est préférable d'employer des reptiles ou des batraciens, des grenouilles, par exemple. Chez les vertébrés supérieurs, les grandes fonctions de la vie sont bien plus intimement liées les unes aux autres que chez certains vertébrés inférieurs, de sorte qu'un trouble considérable ou l'arrêt de l'une d'elles, chez un mammifère ou un oiseau, entraîne une grande perturbation, ou même la cessation de toutes les autres.

Supprimons la respiration pulmonaire sur un chien

l'animal meurt fatalement au bout de deux ou trois minutes. Il n'en est pas de même chez les grenouilles ; on peut leur ouvrir le thorax, leur enlever tous les viscères, cœur, poumons, etc., sans les tuer immédiatement. On peut mettre à découvert le cœur d'une grenouille, après lui avoir enlevé le sternum, et une si grave opération, surtout si elle est faite pendant l'hiver, troublera peu le fonctionnement de cet organe : ses battements continueront d'une façon régulière pendant plusieurs jours, et l'animal, s'il est libre, pourra, pendant tout ce temps, respirer, se mouvoir, sauter même avec agilité. Dans ce cas, la respiration pulmonaire continue, à cause du mécanisme particulier de cette respiration chez les batraciens ; mais on sait que la suppression de la respiration pulmonaire n'entraîne pas directement, par elle-même, la mort de ces animaux. Les grenouilles ont sur les animaux supérieurs l'avantage de posséder une respiration cutanée qui peut entretenir une hématose suffisante pour que l'asphyxie ne se produise pas, lorsque la respiration pulmonaire cesse de s'effectuer. On peut donc instituer, sur des grenouilles curarisées et chez lesquelles la respiration pulmonaire n'a plus lieu, des expériences de longue durée, c'est-à-dire de deux, trois, quatre jours et plus, expériences qui ne pourraient guère être exécutées chez des mammifères, à cause de la nécessité d'entretenir chez eux, pendant tout ce temps, une respiration artificielle par l'insufflation pulmonaire. C'est ainsi, par exemple, que l'on ne peut guère étudier que sur la grenouille les effets terminaux, ultra-toxiques, plus ou moins durables, de l'action de la strychnine, c'est-à-dire l'état des différentes fonctions pendant la

période de résolution qui succède au tétanos strychnique et qui est suivie elle-même d'une longue période convulsive de retour [1].

On peut aussi, sur les grenouilles, pratiquer des mutilations considérables de l'appareil nerveux central ; enlever, par exemple, tout l'encéphale, ou détruire toute la moelle épinière ; et ces animaux, ainsi mutilés, peuvent vivre assez longtemps pour permettre des observations sur l'action que produisent tels ou tels poisons, dans de semblables conditions.

D'autre part, certains poisons ont, sur les grenouilles, une intensité d'action des plus remarquables. Aussi les grenouilles sont-elles vraiment précieuses pour l'étude de ces substances. Par exemple, ces batraciens sont extrêmement sensibles à l'action de la brucine et surtout de la strychnine ; ils sont, pour ainsi dire, le réactif physiologique de la strychnine.

Cette circonstance est d'une grande utilité en médecine légale, car il suffit d'une quantité extrêmement faible de strychnine extraite d'un cadavre pour produire sur une grenouille les phénomènes convulsifs propres à cet agent toxique. Les grenouilles seraient très utiles aussi pour les recherches médico-légales sur les autres poisons convulsivants, sur les poisons du cœur et les substances dites poisons musculaires.

De pareils avantages perdraient, il faut bien le dire,

1. Je dois dire que j'ai cherché en vain à obtenir, chez le chien, à l'aide du chlorhydrate de strychnine, la paralysie des nerfs moteurs, comme on l'obtient chez les grenouilles au moyen de doses suffisantes de ce poison. L'animal était soumis à la respiration artificielle. La mort a eu lieu par arrêt du cœur, après l'injection d'une assez grande quantité du sel de strychnine, les nerfs moteurs conservant encore toute leur action sur les muscles.

beaucoup de leur importance, si les effets des substances toxiques étaient très différents chez les batraciens et les mammifères. Mais il n'en est rien, en général. Beaucoup de poisons exercent, au contraire, une influence semblable, ou à peu près, sur ces deux classes d'animaux.

Il ne faut pas cependant s'y tromper : il est certain qu'il n'y a pas, pour tous les poisons, similitude complète entre les effets qu'ils déterminent chez les mammifères et ceux auxquels ils donnent lieu chez les batraciens ; et l'on ne doit jamais conclure de ce qui se manifeste chez la grenouille à ce qui pourrait se produire chez un mammifère tel que le chien, par exemple, que sous la réserve d'une vérification ultérieure.

D'ailleurs cette réserve est nécessaire, même lorsqu'il s'agit d'appliquer à toute la classe des mammifères ce qui s'observe chez les animaux d'un des ordres de cette classe. On sait que la belladone qui est si toxique pour l'homme l'est très peu pour les ruminants, pour les rongeurs et même pour les carnassiers, pour le chien, par exemple. Ainsi, l'on peut injecter sous la peau d'un chien, 20, 30, jusqu'à 50 centigrammes de sulfate d'atropine sans être certain de le tuer ou même de déterminer des troubles menaçants pour sa vie, tandis qu'une injection sous-cutanée de 4 ou 5 milligrammes de la même substance peut provoquer chez l'homme des accidents graves. On sait tout aussi bien que les chèvres peuvent manger des quantités assez considérables de tabac sans en être incommodées.

Les éléments anatomiques, quelque semblables qu'ils soient chez des animaux d'un même groupe zoologique,

du même ordre, ou de la même classe, peuvent réagir d'une façon plus ou moins différente lorsqu'ils entrent en contact avec telle ou telle substance amenée jusqu'à eux par la circulation. Des faits du même genre se voient, en dehors de l'histoire des poisons et des médicaments. On a démontré, par exemple, que chez l'homme, la matière colorante de la bile, dans les cas d'ictère, n'est pas éliminée en général par la salive, et Cl. Bernard avait constaté dès le début de ses études sur le diabète, que le sucre, dans cette maladie, ne se trouve pas non plus dans la salive : or, j'ai reconnu que la salive des chiens (sous-maxillaire et parotidienne) contient du sucre, si l'on a injecté une petite quantité de glycose en solution aqueuse dans les veines ; qu'elle contient de la matière colorante de la bile, si c'est de la bile (bile de bœuf) que l'on a injecté dans ces vaisseaux. MM. Blanchier et Bochefontaine ont signalé un fait du même genre dans leurs études sur le salicylate de soude : cette substance ne se trouve pas dans la salive de l'homme qui en a ingéré même une forte dose; mais elle passe dans la salive du chien, lorsqu'on en a injecté une quantité proportionnellement égale dans l'estomac de cet animal.

Les substances toxiques et médicamenteuses peuvent être introduites dans l'économie par divers procédés.

On peut faire pénétrer certaines de ces substances par les voies aériennes, car la membrane muqueuse de ces voies est douée d'une grande puissance d'absorption.

On sait à quels dangers expose l'inhalation de certains gaz, tels que l'hydrogène arsénié, l'acide cyanhydrique,

l'acide sulfhydrique, le sulfhydrate d'ammoniaque, etc. L'anesthésie produite par l'inhalation de vapeurs d'éther sulfurique, de chloroforme, suffirait d'ailleurs comme exemple à citer pour montrer la puissance d'absorption de la membrane muqueuse des voies respiratoires. Diverses autres substances volatiles sont absorbées aussi par ces voies, l'iode, l'essence de térébenthine, le sulfure de carbone, les émanations cadavériques, le mercure, le phosphore, etc.; et l'absorption de ces différentes substances se décèle soit par des troubles fonctionnels morbides, soit par des modifications des caractères organoleptiques ou chimiques de l'urine.

Les substances en solution dans l'eau, injectées dans les voies respiratoires sous forme pulvérisée, y sont absorbées très facilement. L'absorption en est d'ailleurs très facile aussi, lorsqu'elles sont introduites dans la trachée, sans être pulvérisées. La membrane muqueuse des voies aériennes absorbe, en effet, les liquides avec une grande rapidité; l'absorption se fait même par ces voies bien plus activement que par les voies digestives.

On connaît les expériences relatées par Gohier : des élèves vétérinaires de Lyon ont pu injecter dans les poumons d'un cheval plusieurs litres d'eau sans le tuer; la mort n'arriva qu'après une injection de 52 litres. Gohier répéta cette expérience et obtint des résultats analogues. M. Colin a pratiqué des injections du même genre; il a injecté plus de 20 litres d'eau dans l'espace de trois heures et demie, dans les poumons d'un cheval; l'animal fut alors sacrifié et l'on ne trouva point d'eau dans ses organes respiratoires. Dans une autre expérience, M. Colin a pu injecter 25 litres d'eau dans la trachée

d'un cheval en six heures, sans déterminer d'accidents reconnaissables. Pendant la durée de l'expérience, l'animal avait subi trois saignées à l'aide desquelles on avait retiré 6 kilogrammes de sang. Rien n'est donc mieux démontré que la facilité avec laquelle la surface interne des voies respiratoires peut absorber l'eau. Elle absorbe facilement aussi les substances dissoutes dans ce liquide comme je l'ai dit à propos des injections de substances dissoutes pulvérisées. De nombreuses expériences faites par Lebküchner, Ségalas, Mayer, Piollet, Panizza et autres expérimentateurs cités dans tous les traités de physiologie, ont mis depuis longtemps hors de doute le pouvoir d'absorption que possède la membrane muqueuse des voies aériennes. Je rappellerai seulement, comme exemple, une expérience de M. Ségalas. Il avait injecté dans la trachée d'un chien trois centigrammes d'extrait de noix vomique en solution dans soixante grammes d'eau; l'animal mourut au bout de deux minutes : l'introduction de dix centigrammes du même extrait dans l'estomac d'un animal de même espèce ne détermina, au contraire, aucun effet.

Les venins et les virus, comme le dit Cl. Bernard, peuvent être absorbés par la membrane muqueuse des voies respiratoires. C'est une voie de pénétration dans l'organisme toujours ouverte à tous les contages. Toutes les maladies transmissibles peuvent être contractées par cette voie, si l'économie, pour telle ou telle raison, n'y est pas réfractaire.

On peut introduire par cette voie certains médicaments et ils agissent alors d'autant plus énergiquement que l'absorption est très rapide dans ces conditions. Les

observations publiées par M. Jousset (de Bellesme), et reproduites dans les leçons de Cl. Bernard [1], montrent que, dans des cas urgents, l'injection de sulfate de quinine dans la trachée peut offrir de grands avantages. Les essais de M. Jousset ont été faits dans deux cas de fièvre intermittente pernicieuse dont l'extrême gravité autorisait l'intervention la plus hardie du médecin. Dans le premier cas, il s'agissait d'un homme âgé de quarante-cinq ans, atteint de fièvre intermittente pernicieuse algide. L'accès pernicieux durait depuis dix-huit heures et le sulfate de quinine, administré par la bouche, avait été vomi presque immédiatement. M. Jousset fit dans la trachée-artère deux injections de sulfate de quinine à l'aide d'une seringue de Pravaz, dont la canule avait été introduite dans l'intervalle de deux anneaux de la trachée. Il y eut une amélioration tellement rapide, que le malade put se lever et marcher un peu au bout d'une heure, et qu'après une autre heure, il était revenu à peu près à l'état normal et pouvait manger. Dans le second cas, l'injection fut pratiquée sur un enfant de douze ans, atteint de fièvre intermittente pernicieuse algide et syncopale. Il y avait 31 battements du cœur par minute, au moment où M. Jousset fit dans la trachée une injection de 0 gr. 35 de chlorhydrate de quinine dans 3 centimètres cubes d'eau. Une heure après, l'enfant pouvait s'asseoir sur son lit et manger, il y avait 96 battements du cœur par minute.

Peut-être faudrait-il essayer ce mode d'introduction

1. *Leçons sur les anesthésiques et l'asphyxie*, 1875, p. 74. Voy. aussi Jousset : *De l'injection du chlorhydrate de quinine dans la trachée comme moyen de traitement de la fièvre intermittente pernicieuse.* (Soc. de Biol., 1874; Mémoires, p. 39).

des médicaments dans d'autres cas urgents où l'absorption se fait partout ailleurs avec une désespérante lenteur, comme on le voit dans les cas de choléra.

Nous aurons recours, pour certaines expériences, à l'absorption par la muqueuse des organes digestifs, bien que ce procédé présente de nombreux inconvénients. Ainsi, les poisons introduits dans l'estomac peuvent provoquer des vomissements ou des selles diarrhéiques qui entraînent au dehors la substance ingérée. Il peut arriver aussi que la substance toxique soit modifiée par l'action du suc gastrique.

D'autre part, l'absorption est plus ou moins rapide, suivant que l'estomac est vide ou qu'il est plein d'aliments : je parle bien entendu de l'absorption des agents toxiques ou médicamenteux. Les effets de certaines substances peuvent être rendus plus rapides ou plus certains par le fait de la présence de matières en digestion dans l'estomac; c'est ce qui a lieu pour les cyanures, qui produisent, dans ces conditions, un dégagement immédiat d'acide cyanhydrique. Il est facile de comprendre que si l'action des cyanures introduits dans l'estomac est plus rapide dans ces conditions que lorsque la cavité stomacale est vide, cela tient à ce que le contact de ces sels avec un liquide acide, le suc gastrique, active leur décomposition et la mise en liberté de l'acide cyanhydrique. Mais c'est là une exception, car pour les matières qui sont absorbées en nature, la vacuité de l'estomac favorisera presque toujours leur pénétration dans le sang. La substance toxique ou médicamenteuse ne sera pas ainsi diluée dans une plus ou moins grande quantité de liquide

et par conséquent elle pourra être absorbée plus rapidement par l'estomac lui-même : d'autre part, la membrane muqueuse ne sera pas en travail de sécrétion; or, comme l'a montré Cl. Bernard, l'absorption est considérablement retardée dans un tissu glandulaire pendant qu'il sécrète. Disons enfin que la substance passera plus facilement dans l'intestin, où l'absorption est plus rapide.

En effet, on doit ne pas oublier que la membrane muqueuse gastrique des mammifères absorbe assez lentement, même dans l'état de vacuité de l'estomac, la plupart des poisons.

Les expériences faites sur les animaux chez lesquels le passage des substances introduites dans l'estomac peut se faire dans le duodénum avec facilité ne donnent d'ailleurs que des renseignements bien peu précis sur le pouvoir absorbant de la membrane muqueuse gastrique. Il est nécessaire, pour étudier ce pouvoir absorbant, de lier le pylore ou d'affaiblir les mouvements de l'estomac en sectionnant les nerfs pneumo-gastriques dans la région cervicale. Sans ces opérations préalables, les substances toxiques introduites dans l'estomac sont poussées au bout de peu de temps dans l'intestin, de telle sorte que c'est dans la cavité intestinale qu'a lieu presque complètement, en réalité, l'absorption de ces substances. Des expériences de ce genre ont été faites par MM. Bouley et Colin [1]. Ces auteurs, après avoir sec-

1. Dans un article récent inséré dans le *Recueil de médecine Vétérinaire*, et dont je trouve la reproduction partielle dans l'*Union médicale*, M. Bouley, avec une loyauté qui l'honore, s'exprime ainsi à propos de ce travail « ..... M. Colin voulut bien m'associer à ses recherches sur ce point; mais je dois à la justice de dire que c'est à lui que revient le mérite d'avoir institué et exécuté les expériences qui ont conduit à la solution définitive du problème posé..... »

tionné les deux nerfs pneumogastriques sur des chevaux, injectaient dans l'estomac, par une ouverture faite à l'œsophage, une douzaine d'heures après la section des nerfs, 32 grammes d'extrait alcoolique de noix vomique, c'est-à-dire une dose qui amène la mort en une heure environ chez un cheval dont les nerfs n'ont pas été coupés. L'œsophage était lié après l'injection. Les animaux ont été sacrifiés au bout de vingt-quatre heures : ils n'avaient éprouvé aucun accident d'intoxication. On a pu empoisonner des chiens avec le liquide trouvé dans l'estomac de ces chevaux. Chez un autre cheval à jeun depuis vingt-quatre heures, après avoir lié le pylore, MM. Bouley et Colin injectèrent par l'œsophage dans l'estomac la même dose d'extrait de noix vomique. Pendant les dix-huit heures qui suivirent le moment de l'injection, l'animal n'offrit aucun indice d'empoisonnement. Au bout de ce temps, la ligature du pylore fut enlevée; les symptômes d'un violent strychnisme se déclarèrent bientôt, et la mort eut lieu quinze minutes après le rétablissement de la communication entre l'estomac et l'intestin.

Des expériences semblables ont été faites par les mêmes physiologistes avec du sulfate de strychnine. On injectait de 3 à 5 grammes de ce sel dans l'estomac de chevaux dont le pylore venait d'être lié. Ces animaux furent sacrifiés au bout de vingt-quatre ou de quarante-huit heures. L'un d'eux mourut de péritonite au bout de trente-neuf heures. Ils n'avaient pas eu le moindre accident d'empoisonnement. On put, avec le liquide retiré de l'estomac, empoisonner d'autres chevaux ou des chiens, par introduction de ce liquide dans la cavité

gastrique de ces animaux. Avec le liquide trouvé dans l'estomac du cheval mort au bout de trente-neuf heures, on fit une injection dans la veine jugulaire d'un autre cheval. Une quantité de liquide devant contenir environ 0 gr. 11 du sel de strychnine (en supposant que l'absorption de ce sel ait fait complètement défaut dans l'estomac du premier cheval) est injectée ainsi; le cheval meurt au bout d'un quart d'heure, après de violentes convulsions : or M. Colin fait remarquer que la mort a lieu chez les chevaux lorsqu'on injecte 0 gr. 10 de sulfate de strychnine dans leur veine jugulaire.

On voit qu'en réalité l'absorption est bien faible dans l'estomac du cheval. D'après MM. Perosino, Berruti, Triolani et Vella [1], elle ne serait pas nulle; car, si l'on attend plus longtemps que MM. Bouley et Colin pour enlever la ligature du pylore, le passage du liquide contenant la strychnine peut alors se faire de l'estomac dans l'intestin sans déterminer d'accidents. De plus, ils ont constaté que le cyanure de fer et de potassium est absorbé dans l'estomac du cheval, après ligature du pylore : ils en trouvaient en effet dans l'urine quelques heures après l'avoir fait pénétrer dans la cavité gastrique.

Les résultats obtenus par MM. Bouley et Colin n'en conservent pas moins une grande valeur : les faits allégués par les physiologistes italiens sont d'ailleurs contestables, puisque M. Colin a vu que l'on ne trouvait pas trace de cyanure de fer et de potassium dans l'urine d'un cheval dans l'estomac duquel on avait injecté, vingt-

1. *Comptes-rendus de la Soc. de biol.*, 1852, p. 167.

quatre heures auparavant, 40 grammes de ce sel, après avoir lié le pylore.

Mais l'absorption stomacale n'est pas aussi faible chez tous les animaux, et il ne faudrait pas appliquer à l'homme, sans y être autorisé par des faits bien probants, ce qui a été observé chez le cheval. M. Colin a constaté que l'absorption par la membrane muqueuse de l'estomac est assez active chez le chien et chez le porc : ces animaux s'empoisonnent presque aussi vite, sous l'influence d'une dose de substance toxique introduite dans l'estomac, lorsque le pylore a été préalablement lié ou lorsqu'il ne l'est pas, lorsque les deux nerfs vagues sont coupés ou lorsqu'ils sont intacts. Chez le chat, au contraire, d'après M. Schiff, la ligature du pylore retarderait fortement l'absorption des substances toxiques introduites dans l'estomac.

Il est difficile de se faire une idée quelque peu nette sur le pouvoir absorbant de la membrane muqueuse de l'estomac chez l'homme. Cependant on peut dire, en se fondant sur l'observation des effets des médicaments, que l'absorption dans l'estomac est relativement lente. Elle est certainement plus lente que celle qui peut avoir lieu dans le gros intestin. L'étude des effets produits par certains agents médicamenteux, tels que les opiacés par exemple, lorsqu'ils sont introduits dans l'estomac chez un malade atteint de rétrécissement pylorique, ne donnerait que des données peu dignes de confiance, parce que l'affection qui détermine ce resserrement du pylore, et qui est d'ordinaire de nature cancéreuse, peut modifier plus ou moins profondément toutes les conditions du fonctionnement

des parties de la membrane muqueuse restées saines.

On voit, par les faits que je viens de rappeler, que l'estomac ne doit pas être la voie de préférence pour l'introduction des substances dont le physiologiste veut étudier l'action sur l'économie.

Quant à l'intestin, on sait qu'il absorbe avec une assez grande activité la plupart des substances solubles qui sont mises en contact avec sa membrane muqueuse. Cependant il y a encore à tenir grand compte de la nature de ces substances, car elles ne sont pas toutes absorbées avec la même rapidité.

Le curare, par exemple, est très lentement absorbé par les voies digestives, chez ces mammifères. Il ne produit d'effets toxiques, dans ces conditions, que s'il est introduit à très fortes doses. M. Colin a pu en injecter dans l'estomac d'un chien la dose considérable de 1 gr. 50 en solution dans 60 grammes d'eau, sans déterminer d'effets toxiques : le poison, dans ce cas, avait dû être successivement en contact avec la membrane muqueuse gastrique et avec la muqueuse intestinale. C'est Cl. Bernard qui a bien montré que l'absorption du curare n'est pas nulle dans les voies digestives des mammifères, mais qu'elle y est très lente; de telle sorte que le poison peut être éliminé par les reins au fur et à mesure qu'il est absorbé : il en résulte que le curare ne se trouve, à aucun moment, en assez grande quantité dans l'organisme pour exercer son action caractéristique. La démonstration de Cl. Bernard est péremptoire. Après avoir constaté qu'une forte dose de curare, introduite dans la cavité stomacale d'un chien, ne produit pas d'effets toxiques, il enlève les deux reins sur ce chien ou sur un

autre chien et fait pénétrer dans l'estomac de l'animal néphrotomisé la même quantité de ce poison : la mort a lieu au bout d'un temps très court et résulte évidemment de l'intoxication par le curare.

L'absorption du curare par la membrane muqueuse des voies digestives se fait moins difficilement chez certains oiseaux et chez les batraciens que chez les mammifères. J'ai pu empoisonner assez facilement des moineaux en mettant de la solution de curare dans leur bec. L'introduction d'une petite quantité de cette substance dans la cavité buccale d'une grenouille, d'un crapaud, d'un triton, ne tarde pas à déterminer la curarisation de l'animal : il en est de même lorsque l'on fait pénétrer cette substance toxique par l'anus dans le rectum.

On doit rappeler, en parlant de l'absorption par les voies digestives, que les virus et les venins ne paraissent pas s'absorber ou sont difficilement absorbés par la membrane muqueuse du canal gastro-intestinal chez chez les mammifères. J'ajoute ici que ce que je viens de dire des batraciens à propos du curare s'applique aussi aux venins. Les venins qui agissent sur les animaux de ce groupe produisent leurs effets, et assez rapidement, lorsqu'on les fait absorber par la membrane muqueuse de l'estomac ou du rectum.

Les veines sont fréquemment choisies pour l'introduction expérimentale des poisons dans l'organisme. Les injections intra-veineuses se font, comme on le sait, de la périphérie vers le cœur. Ce procédé présente de grands avantages sous le rapport de la rapidité de l'action de la matière toxique dont on veut étudier les effets,

mais il n'est pas sans inconvénients. Certaines substances, injectées dans les veines, altèrent si profondément, d'une façon directe, le plasma et les globules du sang, que la mort a lieu par suite même de cette altération ; ou bien elles le coagulent et produisent ainsi des caillots qui peuvent être transportés dans le cœur ou dans les poumons et déterminer de graves accidents. Les liquides contenant des matières pulvérulentes ne peuvent être injectés dans les veines qu'en très petite quantité et avec les plus grandes précautions, car le mélange brusque de granulations, même inertes, au sang en circulation, peut y produire des coagulations tout aussi dangereuses, on le comprend, que celles dont nous venons de parler. D'autre part, on court le risque, dans certains cas, d'injecter de l'air, d'où arrêt possible des mouvements du cœur. Un autre danger, tout aussi redoutable, c'est que l'on est exposé, lorsqu'on injecte certaines substances, sans ménagements, à déterminer des syncopes graves, ou même la mort immédiate, par l'action directe de ces substances sur le cœur.

On sait que l'endocarde est doué d'un certain degré de sensibilité, et, en tout cas, il peut être, dans telles circonstances données, le point de départ d'excitations centripètes qui, par l'intermédiaire du bulbe rachidien et des nerfs vagues, ou par celui des ganglions cardiaques intrinsèques, ralentissent ou arrêtent les mouvements du cœur. Ainsi, que cette membrane se trouve tout à coup en contact avec un liquide irritant, il peut en résulter un trouble, ou même un arrêt des battements du cœur. J'ai souvent constaté ce fait dans les cas d'injection de chloral hydraté par la veine fémorale. Lorsque

pareil accident arrive, il est à peu près irrémédiable, et la mort est définitive, si les battements du cœur ne reparaissent pas presque aussitôt après avoir cessé[1].

Je ne saurais donc approuver l'habitude prise par certains expérimentateurs de faire les injections de substances toxiques par la veine jugulaire. L'injection se fait là si près du cœur, que le poison y arrive avant d'avoir eu le temps de se mélanger avec la masse de sang et de perdre ainsi ses propriétés irritantes. En n'adoptant pas cette pratique comme procédé habituel, on évitera les dangers que je viens de signaler. De plus, on se garantira contre l'erreur commise par divers expérimentateurs, qui ont indiqué, comme effets physiologiques des substances toxiques qu'ils étudiaient, les troubles cardiaques causés par une action directe de ces substances sur la paroi interne du cœur.

Non seulement on ne doit pas, lorsqu'on n'y est pas forcé par certaines conditions des expériences[2], pratiquer les injections de substances toxiques ou médicamenteuses dans la veine jugulaire; mais il faut même, autant que possible, ne pas les faire dans la veine crurale. Cette veine ouvre à l'agent injecté une route encore trop directe et trop courte pour se rendre au cœur. En outre, s'il s'agit d'une substance pouvant exercer une

1. Il arrive encore plus souvent, lorsqu'on injecte de l'hydrate de chloral dans les veines d'un chien sans grandes précautions, que la respiration s'arrête tout d'un coup, tandis que le cœur bat encore : c'est là une *syncope respiratoire*. La faradisation énergique du tronc de l'animal et des manœuvres plus ou moins prolongées de respiration artificielle ramènent alors d'ordinaire les mouvements respiratoires spontanés.

2. La principale de ces conditions c'est la petite taille de l'animal soumis à l'expérience, d'où la difficulté que l'on peut éprouver à introduire la canule de la seringue à injection dans une autre veine que la jugulaire.

certaine influence sur les tissus, la plaie faite pour mettre la veine à découvert peut se trouver en contact avec cette substance, et une vive inflammation peut s'y développer, suivie parfois d'accidents gangréneux. C'est dans la veine fémorale que nous avons tout d'abord injecté le chloral hydraté pour anesthésier les chiens qui devaient servir à certaines vivisections longues, douloureuses : or, plusieurs fois, il est arrivé que des animaux sur lesquels des opérations laborieuses, difficiles, avaient pleinement réussi, mouraient avant le moment où l'on se proposait d'examiner le résultat des expériences, soit par suite d'un phlegmon très étendu du membre dont la veine avait été prise pour l'injection, soit par suite d'une hémorrhagie ayant pour point de départ le sphacèle de la paroi de l'artère crurale, au niveau du point où l'injection intra-veineuse avait été pratiquée. Il faut, pour les injections intra-veineuses de substances toxiques ou médicamenteuses, choisir une veine aussi éloignée que possible du cœur, et cependant d'un diamètre suffisant pour qu'on puisse y introduire la canule d'une seringue de Pravaz. La veine saphène, prise en bas et en dehors de la jambe, me paraît réaliser parfaitement ces conditions, et c'est cette veine dans laquelle, depuis longtemps déjà, dans mon laboratoire, nous faisons les injections intra-veineuses, chez les chiens.

Les résultats des injections intra-veineuses sont-ils entièrement comparables à ceux auxquels donne lieu l'absorption des mêmes substances par d'autres voies, entre autres par le tissu cellulaire sous-cutané? D'une façon générale, on peut répondre affirmativement, mais en faisant des réserves. D'abord les effets des substances

toxiques sont bien plus prompts à se produire dans le cas d'injection intra-veineuse que par tous les autres procédés d'introduction dans l'organisme. La curarisation est obtenue en quelques instants, si le curare est injecté dans les veines; l'injection intra-veineuse de chlorhydrate de pilocarpine est à peine terminée, que la salive commence à s'écouler rapidement par les canaux de Wharton et de Sténon : la rapidité relative d'action est la même pour l'injection intra-veineuse des autres substances toxiques ou médicamenteuses. D'autre part, les doses nécessaires pour produire des effets physiologiques appréciables sont beaucoup plus faibles, dans les cas d'injection intra-veineuse, que lorsque les substances dissoutes sont introduites par une autre voie. Disons encore que ces effets durent moins longtemps, lorsque l'injection a été faite dans une veine que lorsqu'elle est pratiquée dans le tissu cellulaire sous-cutané. C'est du moins une particularité que nous avons remarquée, M. Bochefontaine et moi, dans un certain nombre d'expériences : ainsi la curarisation, l'atropinisation, etc., nous ont paru se dissiper plus rapidement lorsque le curare, l'atropine, etc., sont injectés dans une veine, que lorsque ces substances sont absorbées par voie hypodermique. On se rend facilement compte de cette différence : les effets du curare ou du sulfate d'atropine durent un certain temps lorsqu'ils sont obtenus à l'aide d'injections intra-veineuses ; mais ils tendent à disparaître au fur et à mesure que s'effectue l'élimination de ces poisons, et aucune pénétration nouvelle de ces substances dans l'organisme ne prolonge la durée de leur action. Au contraire, lorsqu'il s'agit d'injections hypo-

dermiques, le poison introduit dans le tissu cellulaire est loin d'être épuisé, lorsque les phénomènes caractéristiques de l'intoxication se manifestent; la durée de l'action est plus considérable, parce que de nouvelles quantités de la matière toxique pénètrent par absorption dans la circulation, pendant un temps plus ou moins long, et maintiennent ainsi dans les tissus, malgré le travail d'élimination qui s'y opère sans cesse, la proportion de cette substance qui est nécessaire pour qu'elle détermine ses effets.

Enfin, les poisons et les médicaments peuvent être introduits dans l'organisme par injection ou insertion sous-cutanée. Dans certains cas, on peut pratiquer une petite incision de la peau, décoller un peu le tissu cellulaire sous-cutané et y insérer, soit à l'état pulvérulent, soit à l'état de solution plus ou moins concentrée, la substance dont on veut étudier l'action physiologique. C'est ce qu'on peut appeler l'insertion sous-cutanée. C'est un procédé que j'ai employé assez souvent, sur les vertébrés supérieurs et aussi chez les reptiles, les batraciens et les poissons, lorsque je voulais n'introduire dans les tissus qu'une petite quantité d'une substance toxique et qu'il me semblait utile, pour la rigueur des déductions à tirer des expériences, de soumettre à l'absorption cette substance à l'état pur ou à l'état de solution aqueuse aussi concentrée que possible. On peut encore appliquer la substance qui doit pénétrer dans l'organisme sur la surface d'une plaie, ou bien immerger la partie du corps, sur laquelle une plaie a été faite, dans un liquide contenant cette substance. Ce pro-

cédé donne, dans certains cas, de bons résultats; on peut l'employer lorsqu'on veut faire absorber, soit par un poisson, soit par un têtard de grenouille ou de salamandre, un agent toxique, tel que le curare, par exemple (plaies de la nageoire caudale, des branchies, etc.). On peut aussi faire absorber des matières toxiques par des grenouilles, en excisant l'extrémité d'un ou de plusieurs doigts et en faisant plonger le membre ainsi mutilé dans le liquide tenant l'une ou l'autre de ces matières en dissolution. Ces procédés expérimentaux rappellent jusqu'à un certain point un procédé thérapeutique autrefois employé par beaucoup de praticiens : je veux parler de ce qu'on appelait la *méthode endermique*.

La méthode la plus usitée actuellement par les physiologistes, pour l'étude d'un grand nombre d'agents toxiques ou médicamenteux, est celle des injections sous-cutanées. Elle ne peut d'ailleurs être employée, on le conçoit, que lorsqu'il s'agit d'injecter sous la peau une quantité peu considérable de substance dissoute.

Les injections hypodermiques peuvent donner lieu à des erreurs contre lesquelles il faut se tenir en garde. Ainsi les substances introduites sous la peau peuvent agir localement, directement, et déterminer des accidents irritatifs, inflammatoires, qui, par les troubles locaux et généraux auxquels ils donnent lieu d'emblée ou secondairement, viennent compliquer, dans certains cas, les effets des agents toxiques ou médicamenteux dont on veut étudier l'action physiologique.

D'autre part, si l'on emploie pour véhicule un liquide agissant par ses propriétés chimiques sur les tissus (alcool concentré, acides, etc.), ce liquide peut produire

une corrugation de la région dans laquelle il est introduit : les vaisseaux se ferment alors à la circulation, et l'absorption de la substance toxique se trouve ainsi devenue impossible.

En outre, et c'est là un point sur lequel j'appelle tout particulièrement votre attention, les substances dissoutes dans des liquides facilement absorbables se répandent, par diffusion, de proche en proche, jusqu'à une distance souvent très grande du lieu où elles ont été introduites. C'est ce qui a lieu, à un haut degré, sur la grenouille, même lorsque la substance est introduite à l'état solide, si toutefois elle est facilement soluble dans les liquides interstitiels de l'économie.

C'est pour ne pas s'être assez préoccupés de ce fait que nombre d'expérimentateurs ont commis des erreurs très regrettables, au sujet de l'action physiologique de certaines substances toxiques. Ainsi, on a prétendu que les sels solubles de cuivre, de mercure, etc., sont des *poisons du cœur*.

Il est facile de prouver que c'est là une erreur et de montrer comment elle pouvait être évitée. Le sulfate de cuivre, par exemple, a été considéré par M. Armand Moreau comme un poison du cœur. M. Moreau avait introduit cette substance sous la peau du dos de plusieurs grenouilles, et il avait vu le cœur s'arrêter avant que les nerfs périphériques eussent perdu leur motricité. Or, si l'introduction du poison avait été faite dans un point du corps éloigné du cœur, le même résultat ne se serait pas produit. Nous avons fait hier deux expériences comparatives qui le démontrent bien.

On a introduit hier, vers deux heures de l'après-midi,

sous la peau du dos d'une grenouille, un petit bloc de sulfate de cuivre cristallisé, et, sous la peau de la partie inférieure de la jambe d'une autre grenouille, un fragment du même sel et de même volume. La première grenouille est morte au bout de deux ou trois heures : je n'ai pas pu l'examiner au moment de la mort; mais il est probable, d'après ce que j'ai vu dans d'autres expériences, que, comme le dit M. Moreau, le cœur s'est arrêté, alors que les nerfs et les muscles des membres avaient conservé leurs propriétés physiologiques.

Voici l'autre grenouille; vous la voyez pleine de vigueur : le pied et la partie inférieure de la jambe qui ont été en contact avec le sulfate de cuivre sont seuls verdâtres et cadavérisés. Le résultat eût été le même, quant à la survie de l'animal, si l'on avait introduit sous la peau du pied une solution peu concentrée de sulfate de cuivre, et l'on peut conclure hardiment de ces expériences que le sulfate de cuivre n'est pas un poison du cœur.

Si le cœur s'est arrêté chez la grenouille dont la région dorsale a été mise en contact avec le sulfate de cuivre, c'est que cette substance, se dissolvant peu à peu dans le liquide lymphatique, a pénétré par diffusion au travers de la paroi du corps et est allée agir directement sur le myocarde. Bien certainement même, le sulfate de cuivre, sur cette grenouille, aura atteint la moelle épinière par le même procédé, et aura détruit ses propriétés physiologiques.

Ce que je dis là du sulfate de cuivre s'applique à tous les autres sels de cuivre, aux sels solubles de mercure, etc. On a voulu ranger aussi ces sels et bien

d'autres sels métalliques au nombre des *poisons musculaires*. C'est une erreur du même genre que la précédente. On n'a pas vu que ces sels métalliques se répandent avec une grande rapidité, par diffusion, dans toute l'étendue du corps des grenouilles, et vont détruire sur place, par action chimique, les propriétés physiologiques des muscles. Or il n'y a de vrais poisons du cœur, de vrais poisons musculaires, que ceux qui vont agir d'une façon élective, par la voie de la circulation, soit sur le cœur, soit sur les muscles de la vie animale.

On voit combien il importe de chercher à réduire au minimum cette diffusion des substances solubles, lorsqu'on fait des expériences sur des grenouilles. Pour cela, deux précautions indispensables doivent être prises.

On doit d'abord introduire toujours la substance toxique le plus loin possible du cœur et des centres nerveux. Pour les centres nerveux, quelle meilleure preuve de l'importance de cette précaution pourrais-je citer que l'expérience faite il y a longtemps (1842) par Stilling? Ce célèbre savant a montré que l'on peut obtenir les effets caractéristiques du strychnisme, en introduisant de la strychnine sous la peau d'une grenouille dont tous les viscères, le cœur y compris, ont été enlevés. Il est bien évident que, dans ce cas, la strychnine n'a pu se répandre dans le corps mutilé de l'animal que par imbibition, et que c'est ainsi qu'elle a pu aller agir sur les centres bulbo-médullaires.

Il faut donc introduire la substance toxique loin des principaux viscères, sous la peau d'une des mains, ou mieux encore sous la peau d'un des pieds.

La seconde précaution à prendre consiste à ne jamais injecter une grande quantité de liquide. Si l'on injecte un centimètre cube d'eau, par exemple, sous la peau d'une grenouille, on est encore exposé aux erreurs que l'on voulait éviter. En effet, si l'on examine ce qui se produit dans ces conditions, on reconnaît facilement que le liquide, pendant l'injection elle-même, pénètre dans les espaces sous-cutanés jusqu'à une grande distance du point où l'on fait l'injection. Si l'on injecte, par exemple, le liquide sous la peau de la jambe, on peut, par le soulèvement de la peau, voir pour ainsi dire ce liquide parvenir jusqu'à la racine du membre postérieur et même jusque dans la partie postérieure du corps : on conçoit que sa pénétration dans toute l'étendue du corps par diffusion soit ainsi rendue bien plus rapide. La substance que l'on veut étudier doit donc être introduite, soit à l'état solide, soit en solution aussi concentrée que possible, de façon à ne faire pénétrer sous la peau, dans ce dernier cas, qu'une très petite quantité de liquide.

L'action physiologique d'un poison ou d'un médicament peut varier suivant les doses.

Comme exemple des effets variés que l'on peut observer suivant les doses absorbées d'une substance toxique, on peut citer l'empoisonnement des grenouilles par l'aconitine. MM. Gréhant et Duquesnel ont montré effectivement que, si l'on injecte sous la peau d'une grenouille une faible dose d'aconitine cristallisée (un vingtième de milligramme), on détermine des effets analogues à ceux du curare, c'est-à-dire une abolition de l'action des nerfs sur les muscles, tandis que la contractilité

musculaire reste intacte. Si, au contraire, on injecte une solution d'un milligramme de la même substance, on constate, après la mort de l'animal, que l'excitation des nerfs moteurs provoque encore, comme dans l'état normal, des contractions dans les muscles auxquels ils se distribuent. Or il est facile de reconnaître que cette dissemblance d'action tient à la différence de la dose introduite sous la peau de la grenouille. L'aconitine cristallisée, à la dose d'un milligramme, produit rapidement un arrêt du cœur; l'absorption et le transport de la substance toxique cessent ainsi avant que les extrémités intra-musculaires des nerfs moteurs aient pu être mises en contact avec une quantité de cet agent suffisante pour les modifier. Si, au contraire, on n'injecte qu'une dose beaucoup plus faible, mais encore toxique, d'aconitine, le cœur ne s'arrête pas : le poison peut ainsi agir pendant plus longtemps sur les terminaisons des fibres nerveuses motrices et paralyser l'action de ces fibres.

Cl. Bernard, à qui l'on doit, sur l'action physiologique des poisons et des médicaments, des travaux de la plus haute importance, considérait l'étude de cette action comme un nouveau et très pénétrant moyen d'analyse des éléments anatomiques. A l'aide de cette étude, on pouvait, suivant lui, différencier d'une façon décisive certains éléments anatomiques que leur structure et même, jusqu'à un certain point, leurs propriétés physiologiques, rapprochaient les uns des autres. Il en était ainsi, disait-il, des fibres nerveuses motrices et des fibres nerveuses sensitives : les fibres nerveuses motrices

seraient, d'après Cl. Bernard, empoisonnées, *tuées*, par le curare, et cette substance n'agirait pas sur les fibres sensitives; au contraire, ces dernières fibres seraient *tuées* par la strychnine, poison qui n'aurait pas d'action sur les fibres motrices. Pour les fibres musculaires de la vie animale, bien distinctes d'ailleurs, par leur structure et leur propriété physiologique, des fibres nerveuses, elles seraient aussi empoisonnées d'une façon élective par le sulfocyanure de potassium, tandis que les nerfs moteurs et sensitifs résisteraient à l'influence de cet agent toxique.

Ces idées de Cl. Bernard sur les poisons et les médicaments ont servi de base à des classifications de ces substances. On a admis des poisons et médicaments des nerfs moteurs, des poisons et médicaments des nerfs sensitifs, des poisons et médicaments des muscles.

Or, cette classification me paraît très attaquable, non dans son principe, mais dans l'application qu'on en a faite. Je dis que le principe n'est pas contestable au fond : en effet, on est en droit d'admettre que les substances toxiques et médicamenteuses exercent leur influence d'une façon élective sur certains éléments ou sur certains agrégats de substance organisée et non sur d'autres. S'il n'en était pas ainsi, il serait impossible de comprendre le mode d'action plus ou moins spécial de tels ou tels poisons, de tels ou tels médicaments. Il est incontestable, par exemple, et c'est un fait dont nous devons la connaissance à Cl. Bernard, que l'oxyde de carbone agit d'une manière spéciale, élective, sur les globules rouges du sang; mais quant aux autres propositions de cet illustre physiologiste et aux conséquences

qu'on a voulu en tirer pour les appliquer à la classification des poisons et médicaments, il est permis de les discuter.

Je ne puis admettre l'existence d'agents toxiques qui tueraient la fibre nerveuse motrice, qui anéantiraient sa propriété physiologique, durant la vie de l'animal, par l'intermédiaire des voies circulatoires, et dont le type serait le curare. Le curare, d'après moi, laisse, du moins au début de son action, la propriété physiologique de la fibre nerveuse motrice, la *névrilité*, tout à fait intacte, comme il laisse intacte la propriété physiologique de la fibre musculaire primitive, la *contractilité*.

Pendant une certaine période de son action, il rompt pour ainsi dire la continuité physiologique entre la fibre nerveuse et le faisceau musculaire primitif, de telle sorte que les excitations qui parcourent la fibre nerveuse ne peuvent plus se communiquer au faisceau musculaire; mais, je le répète, il n'y a pas, à ce moment, abolition de la propriété physiologique de la fibre nerveuse. Les modifications qui ont lieu dans toute la longueur de la fibre nerveuse sous l'influence des excitants, chez un animal sain, se produisent encore chez l'animal curarisé, lorsqu'on irrite les nerfs moteurs par des agents d'excitation mécanique ou galvanique; mais le muscle, quoique encore irritable, n'est plus provoqué à la contraction par ces excitations; il y a entre les deux éléments un obstacle qui arrête toute communication.

Je ne pense pas non plus qu'il existe des agents toxiques dont la propriété serait de tuer les fibres nerveuses sensitives. La strychnine, par exemple, ne me semble pas posséder ce pouvoir. Comme je l'ai rappelé, elle

excite, elle exalte les propriétés de la substance grise de la moelle ; des convulsions tétaniques réflexes se déclarent : puis, si l'expérience est faite sur une grenouille, et si la dose est quelque peu considérable, l'animal après une certaine période de tétanos strychnique, entre en complète résolution. Mais il est aisé de le faire voir, et je le montrerai lorsque nous étudierons l'action physiologique de la strychnine, la sensibilité, même dans cette période de résolution, est tout à fait conservée.

Enfin, il y a lieu de se demander s'il existe de vrais poisons musculaires, c'est-à-dire des substances toxiques qui agissent d'une façon élective sur les faisceaux musculaires primitifs. En tout cas, s'il en existe, ce seraient des substances végétales (digitaline, inée, upas-antiar, vératrine, etc.) ou animales (venins du crapaud, de la salamandre aquatique) ; mais on ne devrait pas, suivant moi, ranger dans ce groupe les sels métalliques qui y ont été classés. Le sulfocyanure de potassium lui-même, qui a été considéré comme un type de cette sorte d'agents toxiques, ne détruit les propriétés des muscles que lorsqu'il entre directement en contact avec eux ; il ne produit pas le même effet lorsqu'il se répand dans l'organisme par la voie de la circulation : vous verrez, dans la suite de ces leçons, des expériences qui mettront ce fait en pleine évidence. Je dois rappeler, d'ailleurs, que M. Cl. Bernard a fait des réserves sur le mode d'action de cette substance ; mais les physiologistes qui ont répété ses expériences ont été beaucoup plus affirmatifs que lui. Ce que je dis ici du sulfocyanure de potassium s'applique, ainsi que je l'ai montré il y a longtemps déjà, à l'ensemble des sels métalliques qui ont été

désignés bien à tort sous le nom de poisons musculaires.

Je ne crois pas devoir insister davantage sur les considérations générales auxquelles se prête l'étude de l'action physiologique des poisons et des médicaments; je trouverai l'occasion de les compléter en exposant l'état de nos connaissances actuelles sur celles de ces substances qui me semblent offrir le plus d'intérêt.

Vous serez à même d'apprécier la valeur des objections que j'opposerai à certaines opinions et des vues que je chercherai à faire prévaloir, car tout mon enseignement sera appuyé sur des expériences et la plupart d'entre elles seront faites sous vos yeux.

DEUXIÈME LEÇON

DU JABORANDI

Importation du jaborandi en Europe. — Principe actif du jaborandi; pilocarpine. — Action du jaborandi et des sels de pilocarpine sur les glandes salivaires, lacrymales, sudoripares, sébacées; sur les sécrétions muqueuses de l'arrière-bouche, du pharynx, des fosses nasales, etc.; sur le pancréas, le foie, les glandules de la membrane muqueuse de l'estomac, de l'intestin; sur l'appareil urinaire; sur les glandes mammaires. — Antagonisme de la pilocarpine et de l'atropine. — Action sur la circulation : cœur, vaisseaux. — Action sur l'iris. — Degré de toxicité du jaborandi et de la pilocarpine. — Action des sels de pilocarpine sur les Invertébrés.

Nous entrons en matière par l'étude d'un médicament récemment introduit dans la thérapeutique : je veux parler du jaborandi. On donne, en Amérique, le nom de jaborandi à un certain nombre de plantes diurétiques, alexipharmaques, etc., qui ne sont peut-être pas toutes de la même famille.

Le jaborandi dont il va être question est une plante, un arbrisseau, qui croît au Brésil ainsi que dans d'autres parties de l'Amérique méridionale. Les médecins brésiliens l'ont peu employé jusqu'ici, bien qu'ils en connaissent les vertus sialagogues et sudorifiques

M. Coutinho, de Pernambuco, l'a importé en France vers la fin de 1873. Il n'avait d'abord mis à la disposition des médecins que les feuilles du jaborandi; un peu plus tard, on a pu, en France et en Angleterre, étudier les autres parties : la tige, la racine, les fruits, les fleurs. M. le professeur Baillon a, le premier, déterminé la place qu'occupe cette plante dans le Règne végétal. Avant d'avoir pu examiner toutes les parties principales de la plante, il avait reconnu, en se fondant sur les caractères de la feuille, que le jaborandi est le *Pilocarpus pinnatus*, de la famille des *Rutacées*.

M. Coutinho avait constaté par lui-même les effets sialagogues et diaphorétiques de l'infusion des feuilles et de la tige du jaborandi, quand il remit à M. Gubler un échantillon des feuilles de cet arbrisseau. M. Gubler fit alors, dans son service de l'hôpital Beaujon, de nombreux essais relatifs à l'action physiologique et thérapeutique de l'infusion aqueuse de ces feuilles, et il en publia les résultats dans son *Journal de thérapeutique*, en mars 1874. Peu de temps après, M. Rabuteau communiquait à la Société de biologie, dans la séance du 11 avril 1874, les effets qu'il avait observés en expérimentant sur lui-même [1].

Depuis lors, des recherches assez nombreuses ont été entreprises dans le but de mieux préciser les effets et le mode d'action physiologique du jaborandi. Parmi les travaux les plus importants sur ce sujet, je dois vous citer d'abord celui de M. Gubler, puis un mémoire très intéressant de M. Albert Robin, publié peu de temps

1. Voir aussi Rabuteau, *Sur le principe actif du jaborandi* (*Union médicale*, 14 avril et 9 mai 1874).

après dans le *Journal de thérapeutique*[1]. M. A. Robin ne s'est pas borné à exposer les effets produits sur l'homme par le jaborandi, en analysant 90 observations recueillies dans le service et sous la direction de M. Gubler; il relate, en outre, les résultats des expériences qu'il a instituées, avec M. le Dr P. Bouley, pour examiner de plus près l'action physiologique de ce médicament.

D'autres essais ont encore été faits par M. Féréol dans son service de la Maison de santé[2], et j'ai également prescrit l'infusion des feuilles du *Pilocarpus pinnatus* dans mon service à l'hôpital de la Pitié. Des recherches relatives à l'action physiologique du jaborandi ont été entreprises, à la même époque, sous ma direction, par MM. Bochefontaine et Carville, dans mon laboratoire de la Faculté.

En même temps que le jaborandi était l'objet de ces investigations en France, il pénétrait en Angleterre, où il a donné lieu aussi à un certain nombre de publications, parmi lesquelles il convient de mentionner surtout celles qui sont dues à MM. Sydney-Ringer et Gould, à M. Martindale, M. Tweedy, etc.

C'est là ce qu'on peut appeler la première phase de l'histoire du jaborandi. Toutes les études entreprises alors avaient porté sur la plante elle-même, sur l'infusion des feuilles et de l'écorce des tiges, ou sur les extraits

1. Albert Robin, *Études physiologiques et thérapeutiques sur le jaborandi* (tirage à part). Paris, G. Masson.
2. Feréol, *Note sur le Jaborandi* (*Journal de la thérapeutique*, 1875, p. 45).

retirés de ces parties de la plante. L'attention se porta bientôt sur la recherche du principe actif du jaborandi.

On attribua d'abord les propriétés de l'arbrisseau brésilien à l'huile essentielle que contiennent les feuilles et l'écorce des tiges, et dont l'existence se révèle au premier abord par l'odeur aromatique particulière au *Pilocarpus*. L'étude histologique de la structure des feuilles montre, d'ailleurs, qu'elles contiennent des glandes analogues à celles d'autres feuilles dans lesquelles on trouve des huiles essentielles.

L'expérimentation ne confirma pas les présomptions fondées sur cette analogie. On vit que l'huile essentielle du *Pilocarpus pinnatus*, obtenue par distillation, ne produit nettement aucun des effets que détermine l'infusion de la plante : résultat prévu dès les premières études physiologiques faites à l'aide de cette plante, puisque M. Laborde avait constaté que l'eau distillée de feuilles de jaborandi n'a aucune action sur les glandes salivaires. Il n'y avait donc pas de doutes à conserver : le principe actif du *Pilocarpus* est tout autre que l'huile essentielle.

Ce principe actif est un alcaloïde contenu dans les feuilles et l'écorce des tiges. M. Byasson, le premier, a fait connaître la présence du nouvel alcaloïde dans les feuilles du jaborandi, et même il a pu l'extraire dans un état assez grand de concentration. MM. Bochefontaine et Galippe ont essayé, dans mon laboratoire, cet alcaloïde extrait des feuilles par M. Byasson, et reconnu son action énergique sur la sécrétion salivaire et particulièrement sur la sécrétion de la glande sous-maxillaire. M. Byasson publia aussitôt sa découverte dans le *Journal de thérapeutique* (10 mars 1875).

A ce moment, M. Ernest Hardy avait déjà, depuis un certain temps, découvert de son côté l'alcaloïde du pilocarpus; il l'a, le premier, isolé complètement, et il avait pu obtenir, en le combinant avec l'acide chlorhydrique, un sel cristallisable, très soluble dans l'eau, qu'il proposa d'appeler *chlorhydrate de pilocarpine*. S'appuyant sur les analogies qui existent entre l'action physiologique du jaborandi et celle de la muscarine, M. Ernest Hardy a cru pouvoir appliquer à la recherche de l'alcaloïde de la plante brésilienne le procédé employé par MM. Schmiedeberg et Koppe pour isoler l'alcaloïde de l'*Amanita muscaria*, ou fausse oronge. C'est, en effet, à l'aide de ce procédé qu'il a réussi à isoler la *pilocarpine*.

Dès que M. E. Hardy eut obtenu du chlorhydrate de pilocarpine, il étudia avec M. Bochefontaine l'action de ce sel sur les principales fonctions : ces expérimentateurs reconnurent qu'il détermine, comme l'infusion de feuilles de jaborandi, une augmentation rapide et considérable des sécrétions salivaire, pancréatique, biliaire, et qu'il agit de la même façon que cette infusion sur le cœur.

Il est très facile de s'assurer que le jaborandi contient un alcaloïde, et je m'étonne que ceux qui ont eu la plante entre les mains n'en aient pas constaté tout aussitôt l'existence. Les réactifs généraux des alcaloïdes produisent, en effet, dans les infusions de feuilles ou d'écorce des tiges, un précipité tout à fait caractéristique. Voici une infusion de feuilles de jaborandi dans laquelle je verse quelques gouttes d'une solution d'iodhydrargyrate de potasse, ou réactif de Valser : vous voyez se former à l'instant un précipité blanc abondant. Je mets sous vos yeux, dans un autre tube, une nouvelle quantité de la

même infusion, que je traite par le réactif de Bouchardat, ou solution aqueuse d'iode et d'iodure de potassium : j'obtiens immédiatement le précipité caractéristique des alcaloïdes. Il en serait de même si je traitais cette infusion par l'acide phosphomolybdique. L'ammoniaque précipite également l'alcaloïde contenu dans l'infusion des feuilles de jaborandi.

La présence d'un alcaloïde dans les infusions faites avec l'écorce des tiges est tout aussi évidente.

L'alcaloïde se trouve même en plus grande proportion dans l'écorce des tiges que dans les feuilles, comme l'a montré M. Galippe, et il est possible que, pour cette raison, l'on arrive à employer de préférence l'écorce des rameaux. La partie corticale des racines n'en contient, au contraire, qu'une faible quantité.

Les moyens d'extraction de la pilocarpine ont été perfectionnés depuis le premier travail de M. Hardy. Cet alcaloïde fut bientôt extrait du jaborandi en notables quantités par divers chimistes, par A. W. Gerrard en Angleterre, par M. Petit, M. Duquesnel en France, puis par M. Merck en Allemagne. Les principaux procédés mis en usage sont exposés dans une revue récente publiée par M. E. Hardy sur les recherches relatives à l'action du jaborandi et de son alcaloïde [1].

On parvient à retirer à peu près 70 grammes de chlorhydrate de pilocarpine de 100 kilogrammes de feuilles de jaborandi.

On a donc maintenant la possibilité de se procurer assez

1. E. Hardy, *De la pilocarpine et des nouvelles recherches sur le jaborandi* (*Revue des sciences médicales*, t. XI, 1878, p. 767 et suiv.).

facilement des sels de pilocarpine : comme l'expérimentation sur l'homme et sur les animaux a montré que les effets physiologiques produits par ces sels sont les mêmes au fond que ceux auxquels donne lieu le jaborandi, on a remplacé presque complètement, soit dans les études physiologiques, soit dans l'emploi thérapeutique, les infusions de la plante par les sels dont il s'agit. C'est surtout du chlorhydrate et du nitrate qu'on fait usage, et l'on administre habituellement ces sels par la méthode hypodermique.

L'infusion de jaborandi peut toutefois rendre de grands services, dans des cas déterminés, et l'on peut aussi avoir recours à l'extrait aqueux, à l'élixir ou à l'extrait alcoolique : ce sont de bonnes préparations, très actives si elles sont récentes ; mais elles m'ont semblé ne pas conserver longtemps toute leur puissance.

Examinons les effets physiologiques qui se manifestent, chez l'homme, à la suite de l'ingestion d'une infusion de feuilles de jaborandi. La dose est de 3 à 4 grammes de feuilles grossièrement pulvérisées, que l'on fait infuser, comme on le ferait pour des fleurs de tilleul, dans 100 à 150 grammes d'eau. Cette infusion m'a paru plus active lorsqu'on la prépare la veille du jour où l'on veut l'administrer et qu'on la laisse macérer jusqu'au moment de s'en servir; elle est aromatique, et son goût n'a rien de répugnant.

Les effets produits par l'ingestion stomacale d'une infusion de feuilles de jaborandi sont bien connus. On les a observés sur un grand nombre de malades. En outre, divers expérimentateurs ont étudié ces effets sur eux-mêmes; je citerai comme exemple l'observation

prise par M. Vandamme et publiée par M. Alb. Robin[1].

Si l'on a administré à un malade, à la dose que je viens d'indiquer, une infusion de jaborandi, on voit, au bout de quelques minutes, apparaître les phénomènes qui marquent le début de l'action de cette substance.

La peau de la face rougit un peu : il se produit assez souvent dans la tête un sentiment de tension, parfois aussi des sensations de battements artériels; rarement il y a du vertige ou des bruissements dans les oreilles; il n'y a pas non plus d'ordinaire de troubles de la vue : en somme, les phénomènes du début sont en général peu accusés. Bientôt le tégument cutané offre une légère congestion dans toute son étendue, et en même temps on y constate un peu de moiteur. La salive commence à affluer dans la bouche. Ce sont les manifestations caractéristiques qui commencent.

La sueur se montre, habituellement, au bout de dix à vingt-cinq minutes après l'ingestion de l'infusion de jaborandi; parfois elle apparait un peu plus tôt; dans d'autres cas, elle n'est visible qu'au bout de trente, quarante minutes : il est tout à fait rare qu'elle soit plus tardive. Ce sont d'abord des gouttelettes extrêmement fines qui perlent sur le front, sur le devant de la poitrine, puis sur les autres régions du tégument cutané : ces gouttelettes grossissent peu à peu, se réunissent, puis forment de petites flaques et finissent par s'écouler vers les parties déclives. La production de sueur augmente ainsi peu à peu et devient quelquefois tellement abondante que le malade peut être dans la nécessité de changer plusieurs fois de chemise.

1. *Loc. cit.*, p. 6.

La salivation augmente de la même manière, dans des proportions considérables. La salive afflue dans la bouche, et le patient est parfois obligé de se coucher sur le côté pour rejeter à chaque instant, ou laisser couler les flots de salive qui tendent à remplir sa cavité buccale.

Peu de temps après que la sialorrhée et la diaphorèse ont commencé, on voit se manifester d'autres phénomènes sur lesquels M. Gubler a le premier appelé l'attention. Les glandes lacrymales sécrètent avec activité; la surface des yeux est couverte de larmes qui tendent à couler sur les joues et y coulent quelquefois; en tout cas, elles humectent abondamment la membrane muqueuse des fosses nasales, qui est aussi le siège d'une sécrétion muqueuse plus ou moins considérable. Il y a pareillement hypercrinie des glandes muqueuses de l'arrière-gorge, de la trachée et des bronches.

Quelques autres phénomènes se produisent encore; nous en parlerons tout à l'heure; mais auparavant il convient d'insister un peu sur les deux manifestations les plus saillantes de l'action du jaborandi : je veux parler de l'hypersécrétion de la sueur et de la salive.

On a cherché à recueillir la sueur et à mesurer la quantité de ce liquide, qui est sécrétée sous l'influence du jaborandi. On a calculé qu'elle s'élève à 300 ou 500 centimètres cubes; elle peut même être plus abondante encore. Pour évaluer la quantité de sueur sécrétée sous l'influence du jaborandi, on peut, comme l'a fait M. Alb. Robin, recueillir la sueur qui provient d'une partie du corps, d'un membre inférieur, par exemple, en enveloppant ce membre d'une toile gommée, et déterminer par

un calcul proportionnel et approximatif la quantité qu'ont dû fournir les glandes sudoripares de toute l'étendue du tégument cutané. Ou bien, on peut, après avoir pesé la personne soumise à l'action de ce médicament, lui recommander de rejeter dans un récipient quelconque toute la salive qui afflue dans la cavité buccale, et peser de nouveau cette personne lorsque les effets du jaborandi auront cessé. La perte de poids du corps, diminuée du poids de la salive recueillie, représentera la quantité de sueur sécrétée, s'il n'y a eu pendant ce temps, bien entendu, ni miction, ni défécation, ni vomissements, ni déglutition de boissons ou d'aliments. La sueur ainsi recueillie est légèrement opalescente : cet aspect est dû non seulement aux squames épidermiques, entraînées par le liquide, mais encore à la présence des matériaux de la sécrétion sébacée. Le jaborandi agit, en effet, sur les glandes sébacées en même temps que sur les glandes sudoripares, et, quand on recueille la sueur, on recueille le produit de ces deux sécrétions.

M. A. Robin a fait quelques analyses de la sueur provenant de malades traités par le jaborandi, et il a constaté une augmentation de l'urée.

La quantité d'urée contenue normalement dans la sueur est, en moyenne, d'après M. Favre, de 0 gr. 480 par litre. M. A. Robin a trouvé qu'elle s'élève à 2 gr. 69 par litre, dans la sueur sécrétée sous l'influence du jaborandi. Cette augmentation de l'urée dans la sueur n'est pas sans importance en médecine, car on pourra l'utiliser, dans les cas d'urémie, pour débarrasser l'économie de l'excès d'urée qu'elle contient. Ainsi, dans certains cas de maladie de Bright, lorsque des phénomènes d'urémie

se manifestent, on pourrait peut-être, en exagérant, à l'aide du jaborandi, la sécrétion de l'urée par les sueurs, suppléer pendant quelque temps à l'élimination de l'urée par les reins et retarder l'issue fatale. M. A. Robin a noté aussi l'augmentation des chlorures dans la sueur sécrétée dans ces mêmes conditions. Au lieu de 2 gr. 473 par litre, chiffre donné par Favre, il a trouvé 3 gr. 680 comme moyenne de cinq analyses, c'est-à-dire un excès de 1 gr. 207 sur la quantité considérée comme normale.

La sudation a une durée très variable. Tantôt elle cesse au bout d'une heure et tantôt elle se prolonge pendant plusieurs heures. D'après les chiffres réunis par M. A. Robin, elle durerait en moyenne de deux heures à deux heures et demie. Suivant le même auteur, les régions du corps sur lesquelles la sudation a commencé sont aussi celles où elle cesse en dernier lieu. Quelquefois, on voit l'hyperhidrose faire absolument défaut; mais ce cas est très rare. Le jaborandi produit alors surtout du ptyalisme. Dans d'autres cas plus rares encore, on observe l'inverse; l'exagération de la sueur est le phénomène le plus accusé; la salivation n'a qu'une durée insignifiante.

La salivation est, en général, plus hâtive que la diaphorèse [1]. Parfois, elle commence deux minutes après l'ingestion du jaborandi; mais cela est tout à fait exceptionnel; le plus souvent, le début de la salivation a lieu au bout de dix à quinze minutes. Elle dure environ deux heures. Comme le dit M. Alb. Robin, pendant tout le temps que dure la salivation, il y a souvent une sensa-

1. D'après certains auteurs, les doses faibles de sels de pilocarpine peuvent produire une salivation bien nette, sans déterminer en même temps une exagération de la sécrétion sudorale.

tion de chaleur dans la bouche, et les glandes sous-maxillaires paraissent le siège d'un certain degré de tension.

M. Albert Robin évalue la quantité de salive recueillie pendant toute la durée des effets sialagogues du médicament à 100 centimètres cubes au minimum et à 1100 ou 1200 centimètres cubes au maximum. La moyenne est, suivant lui, à peu près de 500 centimètres cubes.

Les caractères physiques et chimiques, indiqués par M. Albert Robin, ne diffèrent, sous aucun rapport important, de ceux qu'offre la salive sécrétée dans les conditions normales : elle serait, il est vrai, au dire de cet investigateur, plus visqueuse, plus riche en carbonates, en sulfates, en chlorures, en sulfocyanure de potassium, et en matières coagulables par l'acide azotique; mais ces dissemblances n'ont rien de bien significatif. Il a reconnu que le pouvoir saccharifiant de cette salive est considérable[1]. L'urée contenue dans la salive serait augmentée, d'après M. A. Robin, ce qui constituerait encore une différence; au lieu de 0 gr. 450 d'urée par litre, le liquide salivaire sécrété après l'administration du jaborandi en contiendrait 0 gr. 717.

Cette dernière donnée n'est pas d'accord avec celle qui a été obtenue par M. Ch. Bougarel, interne en pharmacie de l'hôpital de la Pitié. M. Bougarel n'a trouvé, en effet, que 0 gr. 094 d'urée par litre de salive recueillie dans les mêmes conditions; ce qui conduirait donc à admettre une diminution, au lieu d'une augmentation, dans le chiffre normal de l'urée.

1. M. Bougarel a confirmé sur ce point ce qui avait été vu par M. Albert Robin. Il a constaté, en effet, par des recherches dosimétriques très exactes, que la salive obtenue à l'aide du jaborandi réduit l'amidon en sucre avec la même puissance que la salive normale.

En somme, les caractères de la salive sécrétée sous l'influence du jaborandi sont ceux que doit revêtir un mélange des produits de sécrétion de toutes les glandes salivaires. Les quelques modifications que peut offrir ce liquide, dans ces conditions, tiennent à l'activité excessive du travail sécrétoire qui s'effectue alors dans les glandes, et l'on peut dire que ces modifications, assez légères probablement, sont encore très insuffisamment connues.

Nous avons dit que, pendant la durée de la salivation, la région des glandes salivaires peut offrir une certaine rénitence. Ce phénomène, assez rare d'ailleurs, est dû à l'afflux du sang dans les vaisseaux des glandes et à l'abondance de la salive qui emplit tous les acini et canaux excréteurs de ces organes. La tension qui en résulte peut produire exceptionnellement des tuméfactions plus ou moins douloureuses, mais passagères, de telles ou telles glandes. Le professeur Lorain avait observé cette tuméfaction dans un cas de maladie de Bright : le gonflement ressemblait à celui qui caractérise les *oreillons*. M. Albert Robin a vu trois fois cet accident : dans un des cas, il s'agissait d'une paralysie saturnine ancienne; dans un autre, d'un rhumatisme articulaire aigu.

Pendant la durée des phénomènes que je viens de vous indiquer[1], il y a une soif plus ou moins vive et de l'inappétence. Quelques malades éprouvent des nausées; on a pu même observer des vomissements, mais surtout

1. MM. Sydney-Ringer et Gould ont reconnu que le jaborandi exerce une influence beaucoup moins marquée sur les enfants que sur les adultes.

quand ces malades avaient mangé peu de temps avant de prendre l'infusion de jaborandi, ou encore quand ils avaient avalé la salive qui inondait la bouche, au lieu de la rejeter. Parfois, il s'est produit de légères coliques et même de la diarrhée.

Dans quelques cas, mais très rarement, on a signalé un certain degré de diurèse : il serait plus exact de dire que l'ingestion de l'infusion de jaborandi détermine souvent, dès le début des effets sudoraux et salivaires, un besoin impérieux de miction [1] et aussi, dans quelques cas, de défécation. M. Albert Robin a vu, mais chez un petit nombre de malades, la miction devenir douloureuse pendant l'action du jaborandi, et deux fois il a constaté, en même temps que ces caractères de la miction, de l'uréthrorrhée. Ces phénomènes disparaissaient le lendemain ou le surlendemain de l'administration du médicament.

Quelquefois aussi, mais plus exceptionnellement encore, on a noté un peu de vertige, un peu de pesanteur, d'alourdissement de la tête. Les phénomènes cérébraux que je mentionne ont été signalés par des observateurs qui les ont constatés sur eux-mêmes : M. Martindale, en Angleterre ; M. Galippe, en France. Un de mes malades de l'hôpital les a nettement éprouvés.

Quand tous les effets hypercriniques produits par le jaborandi sont dissipés, la soif et l'inappétence peuvent durer encore un certain temps. On observe de la sécheresse de la peau et de la gorge, de la fatigue, de l'abatte-

1. D'après les recherches de MM. Ball et Hardy, l'urine sécrétée pendant que les effets du jaborandi se produisent contiendrait moins d'urée que dans les conditions normales. (*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 1874.)

ment. Ce sont là des phénomènes faciles à comprendre et sur lesquels je n'insisterai pas.

D'autres symptômes ont encore été indiqués comme survenant après l'administration du jaborandi. Ainsi, M. A. Robin a remarqué chez ses malades une diminution de la tension artérielle; il a vu les battements du cœur s'accélérer au début de l'action du médicament, se ralentir vers la fin de la période d'hypercrinie et revenir ainsi à peu près au nombre normal. Ce fait a été constaté depuis par la plupart des médecins qui ont étudié l'action du jaborandi ou de la pilocarpine sur l'homme et sur les animaux; je citerai, entre autres, MM. Weber, Bardenhewer, Scotti, Riegel, Gillet de Grandmont, Kahler et Soyka [1], Pitois, etc. Parfois, il y a un certain degré d'arhythmie; mais cet effet, qui est rare lorsque le cœur est à l'état sain, serait fréquent, au contraire, d'après M. A. Robin, dans les cas d'affection cardiaque.

Pour ce qui concerne la tension artérielle, tous les expérimentateurs sont d'accord avec M. Alb. Robin. La tension ne s'abaisse d'ailleurs que très peu, lorsqu'on ne dépasse pas la dose thérapeutique, dans l'administration du jaborandi ou de la pilocarpine. Dans les expériences physiologiques, la tension ne s'abaisse pas, en général, même pour des doses assez fortes, si les animaux ont été préalablement curarisés.

Quant aux battements du cœur, le fait signalé par M. Alb. Robin a été confirmé aussi par la plupart des médecins qui ont étudié les effets soit du jaborandi, soit de la pilocarpine, sur l'homme et sur les animaux. Chez

1. O. Kahler et J. Soyka, *Kymographische Versuche über Jaborandi* (*Archiv exper. Pathologie und Pharmakologie*, p. 436 et suiv.).

les animaux non curarisés, lorsqu'on fait usage de doses un peu élevées, on observe constamment un ralentissement et des irrégularités considérables des mouvements du cœur. Le même effet se produirait chez l'homme, dans les mêmes conditions.

D'après le même auteur, la température intérieure du corps s'élève au début de l'action du médicament; puis, au déclin des hypercrinies, elle s'abaisse au-dessous du degré initial : cela s'observe aussi bien chez les malades atteints d'affections fébriles que chez ceux qui sont atteints d'affections apyrétiques. Dans le premier cas, on constaterait encore, en général, le lendemain de l'administration du jaborandi, un abaissement notable de température. MM. Green, Pilicier, Weber, Scotti, Fronmüller, Pitois, ont vu aussi l'élévation initiale de température, signalée par M. Robin. Le fait est contesté par d'autres médecins : parmi ceux-ci, les uns, comme MM. Sydney-Ringer et Gould, Bardenhewer, Dumas, admettent au contraire qu'il y a abaissement thermique dès le début; d'autres, M. Löhrisch par exemple, disent que la température n'est pas modifiée pendant la période d'action de la pilocarpine. Pour moi, je n'ai rien vu de constant sous ce rapport et je crois que l'influence des doses et surtout celle de la disposition particulière du sujet influent beaucoup sur les résultats thermométriques obtenus. Je ne parle que de ce qui a lieu au début de l'action du médicament. Tous les observateurs sont d'accord pour ce qui concerne l'abaissement thermique constaté vers la fin de la période de l'action excito-secrétoire du jaborandi.

Sous l'influence de l'absorption du principe actif du

jaborandi, on voit, en outre, se produire des modifications plus ou moins marquées des pupilles.

Cette action sur les pupilles de l'infusion a d'abord été observée après l'ingestion stomacale de l'infusion de jaborandi ; mais les modifications n'ont pas paru être constantes, lors des premières études : on avait vu, en effet, les ouvertures pupillaires tantôt se dilater, tantôt se resserrer, tantôt enfin conserver leur diamètre. Toutefois c'est un resserrement plus ou moins marqué des pupilles que l'on voyait se produire le plus souvent chez l'homme soumis à l'action du jaborandi. L'action directe de l'extrait de jaborandi dissous dans de la glycérine et appliqué sur le globe de l'œil est semblable à celle que détermine l'ingestion du médicament : il y a alors production du myosis, comme l'ont constaté, chez l'homme, MM. Sydney-Ringer et Gould. Mais la contraction pupillaire, dans les cas étudiés par les auteurs anglais, n'a pas été constante. En effet, l'extrait de jaborandi a été mis 31 fois sur les yeux des malades, et le rétrécissement de la pupille a été constaté 19 fois seulement. La pupille offrait alors un diamètre de moitié ou d'un tiers plus petit que le diamètre mesuré avant l'application de l'extrait de jaborandi.

On sait maintenant que la solution aqueuse de chlorhydrate de pilocarpine, appliquée directement sur l'œil, détermine un myosis constant et très prononcé. Cette substance a donc une action analogue à celle de l'ésérine. Ce n'est pourtant pas cette propriété qui l'a fait surtout admettre dans la matière médicale des ophthalmologistes ; comme nous le verrons plus tard, c'est son influence spoliative, par excitation sécrétoire, qui a paru

pouvoir rendre service dans le traitement de certaines affections oculaires.

M. Alb. Robin a constaté chez deux malades des troubles très prononcés de la vue, à la suite de l'ingestion d'une infusion du jaborandi, à la dose thérapeutique. Chez l'un des malades, il y eut cécité presque complète pendant près d'une heure et demie; chez le second, la vue fut simplement affaiblie d'une façon passagère, et, pendant ce temps, le malade voyait « de nombreuses mouches blanches, semblables à des flocons de neige. »

M. Martindale a observé, sur lui-même, un affaiblissement de la puissance d'accommodation des yeux aux diverses distances, consécutif à l'ingestion d'une infusion de feuilles de jaborandi. M. Tweedy a étudié avec soin ce phénomène sur plusieurs malades, et il l'attribue à la tension plus grande de l'appareil d'accommodation, tension qui produirait un rapprochement du point le plus proche et du plus éloigné de la vision distincte. L'augmentation de la tension intra-oculaire est-elle constante? Peut-il y avoir, au contraire, diminution de la tension, comme l'admettent certains auteurs? Des recherches plus nombreuses et plus précises sont nécessaires pour répondre à ces questions. Il en est de même pour ce qui concerne la température du globe oculaire, qui, d'après M. Gillet de Grandmont[1], pourrait subir un abaissement, en moyenne, de 8 dixièmes de degré[2].

1. Gillet de Grandmont. *De l'action physiologique du nitrate de pilocarpine et de ses effets thérapeutiques dans les affections oculaires.* (*France médicale*, 1878; p. 515 et suiv.)

2. Voir aussi : O. Königshöfer, *Ueber Jaborandi und Pilocarpin, hinsichtlich ihrer Wirkung auf das Auge* (Indication in *Centralblatt f. w. Med.*, 1878, p. 813).

En résumé, les propriétés sudorifiques et sialagogues du jaborandi sont incomparablement plus marquées que celles de tous les agents thérapeutiques employés jusqu'à présent en médecine pour produire des effets de ce genre. On peut même dire qu'on ne connaissait pas vraiment de médicaments sûrs, agissant par la circulation sur les glandes salivaires et sudoripares, avant l'introduction de cette plante dans la matière médicale. Comme sudorifiques, nous n'avions que certaines tisanes dont l'effet, toujours incertain, est dû en réalité à l'introduction d'une grande quantité d'eau chaude dans l'estomac; à son absorption rapide soit dans l'estomac, soit dans l'intestin; à l'augmentation de la tension sanguine qui en résulte et finalement à l'effort fait par l'économie pour se débarrasser, par tous les émonctoires dont elle use en pareille occurrence, du liquide qui tend à altérer la crase normale du sang. En somme, deux facteurs principaux concourent à l'action des tisanes dites sudorifiques : la sensation de chaleur intra-stomacale, provoquant un travail de régulation thermique, lequel s'effectue surtout, dans ce cas, par les glandes sudoripares, et, d'autre part, l'effort d'expulsion de l'eau qui pénètre dans le sang, effort ayant pour agents les plus puissants les reins, les poumons, les glandes sudoripares. La nature des parties de plantes qui servent à faire l'infusion n'a qu'une bien faible part dans l'effet produit, si même elle est en droit d'en réclamer une quelconque. Comme sialagogues, on pouvait faire usage de certaines substances, de la racine de pyrèthre par exemple; mais l'effet produit par cette racine n'est pas le résultat d'une action directe sur les glandes salivaires. Le jus exprimé de la racine de

pyrèthre, pendant qu'on la mâche, détermine une certaine irritation de la membrane muqueuse de la bouche, et cette irritation agit par mécanisme réflexe sur les glandes salivaires.

On peut appliquer, sans modifications bien importantes, tout ce que je viens de dire des effets observés chez l'homme, lorsqu'il y a eu ingestion stomacale d'une dose de 3 à 4 grammes de jaborandi, à l'action d'une injection sous-cutanée de 1 à 2 centigrammes de chlorhydrate ou de nitrate de pilocarpine en solution dans un quart de centimètre cube d'eau distillée. J'ai déjà dit que les premières expériences à l'aide de sels solubles de pilocarpine ont été faites par MM. E. Hardy et Bochefontaine : elles furent bientôt confirmées par des travaux du même genre publiés en Angleterre par MM. Sydney-Ringer, Langley et autres investigateurs. M. Sydney-Ringer essaya l'action du nitrate de pilocarpine sur l'homme, en faisant prendre environ 0,032 de ce sel par ingestion stomacale. Mais ce mode d'administration n'a pas prévalu et a été remplacé par les injections hypodermiques de chlorhydrate ou de nitrate de pilocarpine.

C'est par ce dernier procédé qu'ont été faites les recherches expérimentales ou thérapeutiques de MM. Langley, Riegel, Weber, Bardenhewer, Curschmann, Rosenkrantz, Scotti, Leyden, Federschmidt, Fraenkel, Ohms, Losch, Marmé, Ed. Bruen, Luchsinger, Nawrocki, Adamkiewicz, etc., à l'étranger, et, en France, les essais thérapeutiques entrepris, lorsque la pilocarpine fut connue, par M. Gubler, par M. Constantin Paul, M. Siredey et plusieurs autres médecins : quelques thèses inaugurales

de Paris ont été consacrées à l'étude des injections hypodermiques de pilocarpine.

Les injections hypodermiques des sels de pilocarpine agissent plus rapidement que la tisane de jaborandi. Ainsi, la salivation et la sudation commencent en général au bout de deux à trois minutes après l'injection; elles atteignent plus rapidement leur summum d'intensité, et elles durent un peu moins longtemps. Au total, la quantité de salive et de sueur, sécrétée sous l'influence de l'injection, est à peu près la même que celle que l'on obtient par l'ingestion de la tisane de feuilles de jaborandi. M. Weber a observé une perte de poids de 2 kilogrammes en moyenne à la suite d'une diaphorèse abondante. D'autres expérimentateurs parlent de 1000 à 1200 grammes. M. Pitois insiste sur la difficulté de l'évaluation de la quantité de la sueur provoquée par les injections hypodermiques de pilocarpine. Pour chercher la quantité de sueur sécrétée sous l'influence de l'absorption des principes actifs du jaborandi, on a mis en usage les mêmes procédés que pour le jaborandi lui-même. L'un d'eux consiste, ainsi que je l'ai dit, à recueillir la sueur produite par une partie limitée du tégument cutané, de l'avant-bras et de la main, par exemple, ce qui peut donner approximativement, par un calcul proportionnel, la quantité totale du liquide sécrété par toute l'étendue de la peau. Ce procédé a été mis en usage par quelques expérimentateurs, par M. Fubini[1], entre autres. Le second procédé a été employé par M. Scotti et M. Curschmann : ils ont pesé les personnes soumises à

1. S. Fubini, *Annotazioni sopra la saliva parotidea e sopra il sudore. — Esperienze fatte sull' uomo coll' estratto di jaborandi sul sudore* (*Osservatore, Gazzetta della cliniche di Torino*, 1878).

ces injections avant et après les effets de la pilocarpine; et, en déduisant du poids total celui de la salive, ils ont obtenu comme moyenne de la perte de liquide par la peau et les voies respiratoires les nombres 1,000 à 2,000 grammes. Mais dans les essais de M. Stumpf, qui employait le même procédé, cette perte de liquide a varié de 22 gr. 20 à 805 grammes, et M. Pitois, observant sur lui-même, a constaté une perte moyenne, par la peau et les voies respiratoires, de 500 grammes environ. Dans toutes ces observations, on retranchait naturellement du poids total des pertes le poids de l'urine et des matières fécales, lorsqu'il y avait eu miction ou défécation pendant la durée des effets de la pilocarpine.

Au moment où les effets vont se produire, on observe, lorsqu'on a pratiqué une injection hypodermique de sel de pilocarpine, comme lorsqu'on fait boire de l'infusion de jaborandi, une congestion plus ou moins vive de la peau, une sensation comme de plénitude, parfois des bruissements d'oreilles. Certains auteurs ont noté une sensation très marquée de froid, et même des frissons avec claquements de dents, lorsque la diaphorèse a atteint son maximum d'intensité (Sydney-Ringer et Gould [1], Weber, Scotti). Il se produit de même, au début, des besoins plus ou moins impérieux d'uriner et d'aller à la garde-robe; parfois on a remarqué de la strangurie passagère avec ou sans douleur vive dans le col de la vessie et le canal de l'urèthre. Lorsque la dose du sel de pilocarpine injecté ne dépasse pas un centigramme et demi, il est rare qu'il se produise soit des vomissements, soit le

1. Ces auteurs ont fait cette remarque dans des cas d'emploi du jaborandi.

sentiment de défaillance qu'on observe quelquefois à la suite de l'ingestion d'une infusion de jaborandi [1].

Jusqu'à présent, je n'ai parlé que des effets du jaborandi sur l'homme. Il faut maintenant comparer ces effets à ceux qu'on obtient, à l'aide du même agent, sur les animaux.

Envisagés dans leur ensemble, les effets du jaborandi, ou des sels de pilocarpine, sont les mêmes chez les animaux que chez l'homme. Seulement la plupart des animaux dont on se sert dans les laboratoires, tels que chiens, lapins, cobayes, ne suent pas, ou bien suent très difficilement, de sorte que, chez les animaux, au début des études expérimentales sur ces substances, l'on s'était borné à l'observation des autres sécrétions. Des recherches récentes nous ont appris que l'on peut étudier facilement la sécrétion sudorale des pulpes digitales du chat; d'autre part, on sait depuis longtemps que certains autres mammifères, le cheval par exemple, suent abondamment sur presque toute la surface du corps. On a donc pu examiner, chez ces animaux, l'influence de l'infusion de jaborandi ou des solutions aqueuses du nitrate ou du chlorhydrate de pilocarpine sur la sécrétion des glandes sudoripares.

Mes premières expériences ont été faites sur des lapins, sur des cobayes et principalement sur des chiens,

1. Je ne fais que mentionner ici une particularité observée par MM. Sydney-Ringer et Bury. Ces auteurs ont vu chez un homme atteint d'hémiplégie, d'éphidrose du côté droit, la moustache de ce côté, qui ne croissait plus comme celle du côté gauche, reprendre son développement normal, sous l'influence d'injections sous-cutanées de pilocarpine. Un autre auteur, M. Schmitz, a prétendu que la pilocarpine activait la pousse des cheveux.

au moyen de l'infusion de jaborandi. Dans ces dernières années, j'ai eu recours le plus souvent, comme tous les physiologistes, aux sels de pilocarpine. L'infusion de jaborandi était administrée aux chiens soit par introduction dans l'estomac, soit par injection intra-veineuse. Les effets sont les mêmes dans l'un et dans l'autre cas : mais ils sont beaucoup plus rapides quand on a recours à l'injection par les veines; ils sont alors vraiment merveilleux. Il en est de même des injections intra-veineuses de sels de pilocarpine. Quant aux injections sous-cutanées de ces sels, elles produisent aussi des effets très prompts, mais beaucoup moins rapides cependant.

Si l'on introduit une canule dans le canal de Wharton, chez un chien, et si l'on injecte, dans la veine crurale de l'animal, soit 2 grammes environ d'une infusion faite avec 3 grammes de feuilles de jaborandi et 30 grammes d'eau, soit quelques milligrammes de chlorhydrate ou de nitrate de pilocarpine dans 1 gramme d'eau, on voit, au bout de quelques secondes, la salive couler en abondance par la canule, épaisse d'abord et opaline, puis bientôt limpide et plus fluide. Dans un temps donné, la quantité de salive que l'on obtient ainsi est dix et même quinze fois plus grande que celle que l'on recueillerait à l'état normal.

L'expérience peut être faite sur des chiens curarisés et soumis à la respiration artificielle, ou bien sur des chiens anesthésiés soit par l'inhalation de l'éther ou de chloroforme, soit par une injection intra-veineuse de chloral hydraté ou de croton-chloral, ou enfin sur des chiens morphinisés. Rien de plus facile que d'introduire alors et de fixer dans chacun des conduits salivaires

principaux un tube métallique ou un tube de verre. Mes expériences ont été faites surtout sur des chiens curarisés. La sécrétion provoquée par l'injection sous-cutanée ou intra-veineuse commence tout aussitôt et paraît être tout aussi abondante dans ces conditions que chez des chiens n'ayant subi aucune intoxication préalable. On peut encore injecter le sel de pilocarpine, comme l'a fait M. Langley [1], suivant en cela le procédé expérimental imaginé par M. Heidenhain, dans l'artère faciale, de manière à faire pénétrer la substance directement dans les vaisseaux capillaires de la glande.

La sécrétion salivaire a lieu très peu de temps après une injection sous-cutanée de chlorhydrate de pilocarpine. Si l'on a injecté ainsi 5 à 10 milligrammes de ce sel ou de nitrate de pilocarpine, la salive commence à s'écouler par les tubes placés dans ces canaux, moins de deux ou trois minutes après l'injection. C'est la salive sous-maxillaire qui apparaît la première, et ce n'est d'ordinaire qu'après qu'il s'en est écoulé plusieurs gouttes que la salive parotidienne apparaît au bout de la canule. Quant à la salive sublinguale, la première goutte ne se montre qu'assez longtemps après que l'écoulement de la salive parotidienne a acquis toute la rapidité qu'il doit avoir.

Si l'injection est faite dans une veine vers le cœur, dans la veine saphène, par exemple, l'écoulement de la salive sous-maxillaire commence au bout de peu de secondes, quelquefois même avant que l'injection soit

1. J.-N. Langley, *The Action of Pilocarpin on the Submaxillary Gland of the Dog* (*Studies from the Physiological Laboratory in the University of Cambridge*, 1877, p. 42 et suiv.).

terminée. L'effet est presque aussi rapide que lorsqu'on soumet à la faradisation le nerf lingual, au-dessus du point d'où se détache le filet secréteur destiné à la glande, ou qu'on excite de la même façon l'intérieur de la caisse du tympan [1].

Si l'on a disposé l'expérience de façon à pouvoir examiner aussi les modifications du cours du sang dans les veines qui ramènent le sang de la glande sous-maxillaire, en recueillant, comme Cl. Bernard, ce sang au sortir de la veine principale, pendant un temps déterminé, on constate, ainsi que l'a indiqué M. Langley, que l'injection de pilocarpine augmente la quantité de sang qui sort de cette veine, en même temps qu'elle augmente l'écoulement salivaire par le canal de Wharton; mais ces deux effets n'arrivent ni l'un ni l'autre au degré qu'ils atteignent sous l'influence de la faradisation de la corde du tympan.

Les salives ainsi obtenues ont les caractères qui leur ont été attribués lorsqu'on se les procurait par d'autres méthodes. La salive sous-maxillaire est filante, légèrement opalescente; la salive parotidienne est beaucoup plus fluide et plus transparente; la salive sublinguale est bien plus filante encore que la salive sous-maxillaire. Je n'ai pas cherché à recueillir isolément la salive fournie,

1. Lorsqu'on pratique la faradisation de la caisse du tympan, on peut facilement, chez le chien, observer directement les résultats de l'excitation excito-sécrétoire ainsi produite, en examinant dans l'intérieur de la cavité buccale, les orifices des diverses glandes salivaires. On voit que, dans ces conditions, la glande molaire entre en suractivité sécrétoire comme les autres glandes salivaires; mais l'écoulement est un peu en retard sur celui de la glande parotide. Les orifices de ces deux glandes, assez voisins l'un de l'autre, peuvent présenter, au moment où commence le flux salivaire, quelques mouvements peu étendus, rapides, alternatifs, de protraction et de rétraction.

dans ces conditions, par la glande de Nuck; mais d'autres expérimentateurs l'ont fait, et ils ont constaté que cette salive offre, lorsqu'elle s'écoule sous l'influence du jaborandi ou de son alcaloïde, ses caractères habituels : on sait qu'elle est presque aussi filante que la salive sublinguale ; j'ai pu m'en assurer dans mes expériences de faradisation de l'intérieur de la caisse du tympan. Chacune de ces salives a son degré normal d'alcalinité; elles paraissent contenir, comme je m'en suis assuré, la même quantité de sulfocyanure de potassium que dans l'état ordinaire.

Lorsque l'on fait usage, pour ces sortes d'expériences, d'injections hypodermiques de sels solubles de pilocarpine, on ne voit pas, comme dans le cas d'injections intra-veineuses, l'écoulement atteindre son maximum de rapidité presque dès le début ; mais cependant la période d'augment est très courte : l'écoulement se fait avec une rapidité à peu près uniforme pendant quelques minutes, puis il commence à se ralentir; il peut durer quinze, vingt minutes et même plus longtemps encore. Si l'on fait une seconde injection avant que l'effet de la première soit épuisé, l'écoulement salivaire, au bout de quelques instants, redevient à peu près aussi rapide que la première fois ; mais il dure moins longtemps; si l'on renouvelle plusieurs fois l'injection, on voit que l'effet obtenu est de moins en moins intense. Toujours est-il que l'on peut entretenir ainsi l'écoulement de la salive pendant plus d'une heure.

A l'aide de ces injections, on peut donc obtenir des quantités considérables de salive, et ce moyen est précieux surtout pour la salive parotidienne, qu'on ne peut

se procurer (je parle de celle du chien) que si difficilement et en si petite quantité par les autres modes d'excitation de la glande parotide. J'ai pu recueillir ainsi 8 centimètres cubes de cette salive en quinze minutes.

Chez le chien, à l'état normal, la salive sous-maxillaire ne réduit pas l'amidon. Or, dans quelques expériences, la salive sous-maxillaire de chiens, sous l'influence du jaborandi, paraissait réduire l'amidon en sucre. Du moins, si l'on faisait agir la salive sur de l'amidon hydraté pendant quelques minutes, à une température de 40° C., et si l'on faisait bouillir ensuite le mélange avec de la liqueur de Fehling, on constatait une réduction de cette liqueur.

Mais il s'agissait, dans ces cas-là, de chiens chloralisés : or, on sait, d'après les recherches de M. Personne, que le chloral se transforme dans l'économie et donne lieu à la production de l'acide formique et l'on sait aussi que l'acide formique réduit, à la façon du sucre, la liqueur de Barreswil, ou celle de Fehling. On devait donc chercher si la réduction qu'on avait observée dans les cas dont il s'agit n'était pas due à des produits de décomposition du chloral. Pour cela, il suffisait de recueillir de la salive sur un chien chloralisé, mais non soumis à l'action du jaborandi, et de la faire agir directement sur la liqueur cupro-potassique. Obtenir de la salive danc ces conditions n'était point difficile, puisqu'il suffisait de faradiser le nerf lingual au-dessus du point d'où se détache le filet destiné à la glande sous-maxillaire. La salive de cette glande ainsi obtenue sur un chien et localisée réduisait aussi le réactif. Nous avons

donc été amenés à présumer que la salive obtenue chez les chiens jaborandisés ne contient pas de diastase ni de sucre ; et en effet, en recueillant la salive sur des animaux non chloralisés et jaborandisés, on a pu s'assurer qu'elle ne réduit pas directement la liqueur de Fehling et qu'elle ne transforme pas l'amidon en glycose. Il serait donc erroné d'admettre que le jaborandi modifie, sous ce rapport, les propriétés de la salive du chien.

L'influence du jaborandi et de la pilocarpine sur les glandes salivaires peut être étudiée sur d'autres animaux : elle l'a été particulièrement sur le lapin et surtout sur le chat. Le cheval, comme j'ai pu m'en assurer dans des expériences faites avec M. le Dr Raymond, se prêterait très bien aussi à ce genre d'études. M. Gillet de Grandmont a pu recueillir plus de 8 kilogrammes de salive en une heure sur un cheval soumis à l'action du nitrate de pilocarpine [1].

M. Langley a constaté que la salive sous-maxillaire du chat, obtenue à l'aide du nitrate de pilocarpine en injection sous-cutanée, est beaucoup plus fluide que celle du chien : c'est un fait que j'ai vérifié.

— On peut, chez certains animaux, étudier l'influence du jaborandi sur les glandes sudoripares. Ainsi, chez les chevaux, il est aisé de provoquer une sueur abondante à l'aide de cette substance, et l'on peut, chez ces animaux, instituer des expériences propres à déterminer le mécanisme de cette action du jaborandi. M. Gillet de Grandmont avait déjà fait quelques expériences de

1. *Loc. cit.*, p. 538.

ce genre[1], et, comme on le verra plus tard, j'ai cherché avec M. Raymond à élucider certains points de la physiologie de la sueur sur ces animaux. Mais c'est sur les chats surtout que ces expériences peuvent être faites facilement, qu'elles peuvent être répétées et variées suffisamment pour examiner toutes les faces de la question.

C'est en examinant l'influence du nerf sciatique sur les vaisseaux du membre postérieur que l'on a constaté la sueur qui se produit sur la pulpe des doigts du chat, et c'est parce qu'en Allemagne on fait souvent usage de cet animal pour les recherches expérimentales, que cette particularité a été vue d'abord par des physiologistes allemands. Toutes mes études sur l'innervation vaso-motrice du membre inférieur ont porté sur le chien; je n'ai employé que rarement le lapin et le cobaye ou des poules et des pigeons; jamais ou presque jamais je n'ai eu recours au chat. Lors de mes premières recherches sur le jaborandi, je n'avais donc pas pu étudier sur les animaux l'action de cette substance sur les glandes sudoripares. J'ai reconnu récemment, il est vrai, que les pulpes digitales du chien peuvent suer aussi; mais je n'avais pas eu l'occasion de faire cette remarque jusque dans ces derniers temps, et je ne m'en étonne pas, car c'est là un fait exceptionnel, c'est-à-dire qu'il est impossible chez la plupart des chiens de provoquer la sécrétion des glandes sudoripares de ces régions. Je n'ai observé cette production de sueur que chez quelques jeunes chiens, de races variées d'ailleurs. On est obligé, pour voir, chez ces animaux, la sueur sourdre des ori-

1. *Loc. cit.*, p. 533.

fices des glandes sudoripares, d'enlever avec soin la couche de poussière ou de boue desséchée qui recouvre d'ordinaire leurs pulpes digitales [1].

Je dois dire que tous les chats ne suent pas avec la même facilité. D'une façon générale, les chats âgés ne suent pas à la suite de l'absorption des principes actifs du jaborandi, ni d'ailleurs sous les autres influences excito-sudorales; mais la condition de l'âge, indiquée par les physiologistes qui ont publié les premiers travaux sur ce sujet, n'est pas la seule dont il faille tenir compte, car, ainsi que l'a fait remarquer M. Nawrocki, il est des chats, même peu âgés, qui ne suent que très difficilement et qui sont ainsi peu propres aux expériences dont nous parlons en ce moment.

Ces faits, relatifs au chien et au chat, rappellent ceux qui concernent l'homme lui-même. On sait combien le fonctionnement des glandes sudoripares varie, dans l'espèce humaine, suivant l'âge et les prédispositions individuelles. Les enfants suent facilement et abondamment, et les vieillards, d'une façon générale, suent peu. Le jaborandi et la pilocarpine peuvent être administrés à certains vieillards sans provoquer la moindre sécrétion sudorale, bien que, dans certains cas, la salivation soit assez abondante. Ce qui est assez intéressant, c'est que, chez les vieillards dont les glandes sudoripares résistent à l'action excito-sécrétoire du jaborandi ou de la pilocarpine, on peut voir se manifester une congestion cu-

1. Lorsque l'on administre de fortes doses de jaborandi ou de pilocarpine à des chiens, il arrive quelquefois, ainsi que je l'avais remarqué dès mes premières expériences, que les régions inguinales et axillaires deviennent un peu humides; mais ce n'est jamais un effet bien significatif, comme ceux que l'on observe sur les pulpes digitales des chats et de certains chiens.

tanée vive, au moment où la sueur se produit d'ordinaire chez un adulte, c'est-à-dire deux ou trois minutes après une injection sous-cutanée de sel de pilocarpine, par exemple. Ainsi, les phénomènes de dilatation vasculaire de la peau ont lieu encore; mais la sécrétion sudorale, qui commence en général à ce moment, peut faire absolument défaut.

Revenons à l'action de la pilocarpine sur les glandes sudorales du chat. C'est M. Goltz qui a, je crois, signalé le premier la sueur qui mouille parfois la surface des pulpes digitales du chat. Très peu de temps après, cette sécrétion sudorale devenait l'objet de plusieurs travaux importants. M. Ostrumoff[1], MM. Kendall et Luchsinger[2] découvraient ce fait plein d'intérêt, à savoir que la section du nerf sciatique paralyse le fonctionnement des glandes sudorales des pulpes du pied correspondant, tandis que la faradisation du bout périphérique de ce nerf détermine une abondante sécrétion de sueur par ces glandes. Ils avaient étudié l'action de la pilocarpine[3] et de l'atropine[4] sur ces glandes. M. Luchsinger[5], M. Nawrocki[6] complétaient bientôt les indications données par M. Ostrumoff sur le trajet des nerfs sudoraux, et faisaient connaître les points les plus intéressants de leur histoire physiologique. M. Adamkiewicz

1. *Moskauer ärztl. Anzeiger*, 1876, n° 25. *Jahresb. von Hofmann und Schwalbe*, V, 1876; *Physiol.*, p. 214. (Indication donnée par M. Nawrocki.)
2. *Pflüger's Archiv*, 1876, vol. XIII, p. 212.
3. B. Luchsinger; Nawrocki.
4. Ostrumoff, *loc. cit.*
5. *Pflüger's Archiv*, 1877, XIV, p. 369. V. aussi *Neue Versuche zu einer Lehre von der Schweissecretion, ein Beitrag zur Physiologie der Nervencentreng* (*Centralblatt*, 1877, p. 376, 1878, p. 152).
6. Nawrocki, *Zur Innervation der Schweissdrüsen* (*Centralblatt*, 1878, p. 2; *Id.*, p. 721).

ajoutait quelques particularités aux données dues aux travaux de ces auteurs, et, vers le même moment, je publiais des recherches confirmant ces travaux, au moins en ce qui concerne les points principaux.

Si l'on injecte 4 à 5 milligrammes de chlorhydrate ou de nitrate de pilocarpine sous la peau d'un chat éthérisé ou curarisé et soumis à la respiration artificielle, on voit bientôt, si l'on a eu soin de choisir un animal à pulpes digitales non pigmentées (les chats gris à taches noires ont tous les pulpes digitales noires), les pulpes se congestionner un peu et, presque en même temps, si l'on examine avec soin, à l'aide d'une loupe, la peau de ces parties, on aperçoit de très fines gouttelettes qui apparaissent en grand nombre sur ce tégument. C'est la sueur qui commence ainsi à sourdre de tous les orifices des glandes sudoripares des pulpes digitales. Ces gouttelettes grossissent rapidement, deviennent bientôt visibles à l'œil nu, puis finissent par se réunir et par couvrir toute la surface des pulpes digitales d'une couche de sueur. Si l'on essuie cette surface, elle se mouille bientôt de nouveau. Il y a en même temps une sécrétion de matière sébacée. La sécrétion sudorale est plus ou moins abondante et plus ou moins durable; elle dure en général un quart d'heure au moins.

Chez le cheval, je n'ai fait qu'une seule expérience, avec M. le docteur Raymond[1]. L'injection de 7 à 10 centigrammes de chlorhydrate de pilocarpine (en solution dans une petite quantité d'eau) dans la veine jugulaire a

1. Vulpian et F. Raymond, *Sur l'origine des fibres nerveuses excito-sudorales de la face* (*Comptes rendus de l'Acad. des sc.*, 1879; t. LXXXIX, p. 11).

déterminé une abondante sécrétion de sueur sur la face, le cou, les flancs de l'animal.

La sueur ainsi obtenue a la même réaction chez tous les animaux sur lesquels on a pu étudier ce produit de sécrétion sous ce rapport. Elle est franchement alcaline. M. Luchsinger avait déjà noté ce fait, et je l'ai vérifié maintes fois sur le chat, sur le chien, sur le cheval[1]. J'ai pris toutes les précautions nécessaires pour ne pas être induit en erreur, précautions indiquées déjà par M. Luchsinger. Elles consistent surtout à enlever avec soin la matière sébacée qui se trouve sur les points de la peau où l'on recueille la sueur : on peut se servir d'éther, ou bien de savon, en ayant bien soin de laver ensuite les régions du tégument qui ont été savonnées. Du reste, chez les animaux, c'est là une opération préalable sans utilité véritable, puisque la présence du produit de sécrétion des glandes sébacées sur la peau n'empêche pas la réaction alcaline de se produire[2]. Un papier de tournesol rouge, appliqué sur les pulpes digitales d'un chat, au moment où la sécrétion des glandes sudoripares est dans toute son activité, à la suite d'une injection hypodermique de sel de pilocarpine, est toujours ramené énergiquement au bleu[3].

Les lavages préalables sont indispensables, au contraire, lorsqu'on veut connaître la véritable réaction de la sueur chez l'homme. Il est admis, en physiologie, que

1. Cl. Bernard avait indiqué l'alcalinité de la sueur du cheval dans ses *Leçons sur les liquides de l'organisme*, 1859, II, 185 et suiv.

2. Il n'y a probablement pas de vraies glandes sébacées dans la peau des pulpes digitales du chat et du chien; on peut cependant constater qu'il s'y fait une légère sécrétion de matière grasse.

3. La sueur, chez les animaux dont il est ici question, est toujours alcaline, quel ue soit le moyen employé pour l'obtenir.

la sueur de presque toutes les régions du corps a une réaction acide. M. Favre [1] avait toutefois noté que, lorsqu'on provoque une sudation abondante chez l'homme, la sueur est d'abord acide; puis, au bout d'un certain temps, elle sort alcaline de la peau. M. Gillebert d'Hercourt [2] avait vu, de son côté, la sueur, d'abord acide, devenir ensuite neutre. M. Albert Robin a étudié les caractères de la sueur de l'homme, dans les cas où la sécrétion sudorale est provoquée par l'ingestion du jaborandi. Il a vu que la sueur, dans ces conditions, a toujours une réaction acide au moment où commence l'effet diaphorétique du jaborandi; elle est neutre au milieu de la période d'action de ce médicament; elle reste neutre, ou devient soit faiblement ou franchement alcaline dans les derniers moments de la sudation [3]. M. Gubler pensait que ce changement de réaction de la sueur, vers la fin de la diaphorèse, était dû à l'absence du principe volatil de la sueur, lequel, à cause de la rapidité de la sécrétion de la sueur, n'avait plus le temps de se former.

La véritable explication se trouve très nettement donnée par les recherches de MM. Luchsinger et Trumpy [4]. Ces expérimentateurs ont nettement démontré que la réaction acide constatée à la surface de la peau appartient, non à la sueur, mais au sébum. Si l'on a pris soin d'effectuer un lavage préalable du tégument avec des liquides de nature à bien enlever les matières grasses, la sueur qui se produit sous l'influence de la pilocarpine ou de bains

1. *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 1852.
2. *Gaz. méd. de Lyon*, 1852.
3. M. Alb. Robin dit avoir remarqué que, dans quelques cas, la sueur ainsi provoquée exhalait, d'une façon manifeste, l'odeur du jaborandi.
4. B. Luchsinger et D. Trumpy, *Besitzt normaler menschlicher Schweiss wirklich saure Reaction?* (*Pflüger's Archiv*).

chauds (sur la face, dans ce dernier cas) est alcaline dès le début. Les investigateurs ne l'ont trouvée acide, dans ces conditions, pendant les premières minutes, que dans un très petit nombre de cas, et l'on peut penser que cela provenait de la matière sébacée sécrétée en même temps que la sueur; dès que celle-ci devenait prédominante, la réaction était franchement alcaline. De même, à la fin des expériences, la réaction acide s'est rencontrée quelquefois, dans les mêmes cas où elle avait offert ce caractère au début; nul doute que ce résultat n'ait été dû aussi à la reprise d'une sécrétion sébacée relativement abondante. Si l'on fait une injection hypodermique de sel de pilocarpine dans la paume de la main, après avoir bien lavé la région, on voit se produire presque immédiatement une sécrétion sudorale *locale* et rapide. Les premières gouttes sont toujours fortement alcalines, et cette réaction dure jusqu'à la fin. La conclusion suivante est formulée par les auteurs : *Pareille à la sueur du chat, la sueur de l'homme a une réaction constamment alcaline; sa réaction acide provient de la destruction rance du sébum cutané.*

Le jaborandi et la pilocarpine agissent chez les animaux, comme chez l'homme, sur diverses autres sécrétions[1].

Ainsi, chez le chien, le chat, le lapin, etc., il y a, sous l'influence de ces agents, exagération de la sécrétion du fluide lacrymal : les yeux se couvrent de ce liquide; quelquefois même il s'écoule hors de l'ouverture palpébrale.

1. Je n'ai pas vu chez le chien la sécrétion sébacée qui se produirait avec abondance, d'après M. Alb. Robin, au pourtour de l'anus.

Chez le lapin, on peut observer aussi une hypersécrétion du fluide laiteux provenant de la glande de Harder. C'est un phénomène qui s'est manifesté très nettement dans une expérience que j'ai faite avec M. Journiac sur un lapin curarisé et soumis à la respiration artificielle. L'effet n'était pas aussi prononcé, à beaucoup près, que celui que nous avons obtenu ensuite, en faradisant l'intérieur de la caisse du tympan; mais il est très net : on voyait sourdre ce fluide laiteux d'une façon presque incessante, et le liquide lacrymal qui recouvrait l'œil offrait une forte opalescence. L'afflux des larmes paraît précéder celui du fluide des glandes de Harder dans ces conditions; mais l'excitation sécrétoire naît peut-être en même temps dans les deux sortes de glandes.

On a observé aussi, chez les animaux, dans ces conditions, une sécrétion de mucus dans la trachée, dans les bronches; de même encore, une hypersécrétion plus ou moins manifeste de mucus nasal. J'ai même vu, dans mon laboratoire, une production notable de mucus nasal sanguinolent, chez deux chiens auxquels on avait donné une forte infusion de jaborandi. On a cherché soigneusement si ces deux chiens n'offraient pas un état morbide quelconque de la membrane muqueuse des cavités nasales et des sinus frontaux qui pût expliquer un pareil résultat; on n'en a pas trouvé la moindre trace.

Chez les animaux, on a pu voir d'autres phénomènes d'exagération sécrétoire, qu'il n'est pas possible de constater chez l'homme.

M. Albert Robin a été conduit, par certaines expériences, à admettre une augmentation de la sécrétion

pancréatique chez les animaux. Ayant compris le duodénum entre deux ligatures, sur des lapins, après avoir préalablement vidé cette partie de l'intestin, il a vu le duodénum ainsi confiné se remplir rapidement d'un liquide légèrement opalin, de réaction alcaline, qu'il a considéré comme du fluide pancréatique. Aucun essai physiologique ou chimique n'a d'ailleurs été tenté pour s'assurer si la substance emprisonnée dans l'anse duodénale était vraiment du suc pancréatique.

Si l'on veut examiner avec soin ce que deviennent la sécrétion des diverses glandes annexes de l'appareil digestif et celle des reins, chez les animaux soumis à l'influence du jaborandi ou de son alcaloïde, il faut procéder autrement.

Sur un chien curarisé et chez lequel on pratique des insufflations pulmonaires rhythmées, en nombre à peu près égal à celui des mouvements respiratoires normaux, on place des canules dans un conduit de Wharton, dans un canal de Sténon, dans le canal cholédoque, dans le canal pancréatique, dans un des uretères. Cela fait, on mesure la quantité de liquide qui s'écoule par chacun des conduits pendant un temps déterminé, trois minutes par exemple. On injecte alors une petite quantité d'infusion de jaborandi ou de solution de chlorhydrate ou de nitrate de pilocarpine dans une veine crurale, ou bien on injecte un demi-centigramme ou un centigramme de l'un de ces sels sous la peau. L'action ne tarde pas à se produire, et c'est l'apparition d'un écoulement rapide de salive sous-maxillaire qui marque le début de cette action. La sécrétion biliaire et la sécrétion parotidienne sont influencées ensuite. L'accélération de l'écoulement

du suc pancréatique ne commence en général que plus tard. A aucun moment cet écoulement ne devient aussi rapide que celui de la salive sous-maxillaire ou de la salive parotidienne. Si alors on recueille de nouveau, pendant trois minutes, les liquides écoulés par les canules, on peut évaluer, jusqu'à un certain point, pour chacune des glandes, le degré de la stimulation excito-sécrétoire exercée par le jaborandi ou son alcaloïde.

La bile s'écoule en abondance, et en conservant tous ses caractères, par la canule qui est fixée dans le conduit cholédoque. Il est certain que le jaborandi et la pilocarpine sont les cholagogues les plus énergiques que l'on connaisse, et il y aurait peut-être lieu de tenter, dans certains cas de colique hépatique, si l'on ne pourrait pas favoriser l'expulsion dans l'intestin du calcul engagé dans le canal hépatique ou le conduit cholédoque, en faisant prendre une infusion de jaborandi au malade, ou en lui pratiquant une injection sous-cutanée de chlorhydrate ou de nitrate de pilocarpine.

Le fluide pancréatique qui s'écoule abondamment aussi est absolument incolore et limpide, de fluidité aqueuse, parfois cependant légèrement muqueux : il précipite en bloc par l'acide nitrique. Le jaborandi et la pilocarpine permettent donc au physiologiste d'obtenir assez facilement le suc pancréatique, et je puis répéter ce que je disais à propos de la sécrétion de la salive parotidienne : que c'est là un moyen d'autant plus précieux, qu'il est réellement difficile de recueillir autrement une quantité notable de ce fluide. Je ne parle pas de la production du suc pancréatique, par infusion de la glande ; je ne fais allusion qu'au procédé de la fistule pancréati-

que. Ce procédé peut donner une certaine quantité de suc pancréatique; mais il faut un temps assez long pour cela, et le liquide qui s'écoule, dans les conditions où se trouve placé l'animal sur lequel on a pratiqué une fistule, ne conserve pas les caractères de la sécrétion normale pendant tout ce temps. Au contraire, à l'aide du jaborandi ou de la pilocarpine, on peut obtenir, sur un chien curarisé, en quelques minutes, assez de liquide pour en faire l'essai sur des matières alimentaires.

C'est ce que j'ai pu faire à plusieurs reprises. J'ai constaté, comme je le disais tout à l'heure, que ce suc pancréatique a tous les caractères qu'il offre dans l'état normal. J'ajoute à ceux que j'ai rappelés, que le liquide pancréatique ainsi obtenu est très alcalin : il émulsionne d'une façon complète l'huile et les corps gras avec lesquels on l'agite quelques instants; d'autre part, si on le met avec de petits cubes d'albumine cuite dans un flacon, et si ce flacon est maintenu pendant quelques heures à une température fixe de 38 à 40 degrés centigrades, l'albumine est complètement dissoute et transformée en albuminose. Ce résultat s'est produit constamment dans mes expériences, que l'animal sur lequel on recueillait le liquide pancréatique fût à jeûn ou qu'il fût à tel ou tel moment de sa digestion. Mais je n'ai pas fait d'essai quantitatif, de telle sorte que je n'ai pas pu reconnaître si la digestion de l'albumine par le suc pancréatique ainsi obtenu était plus active, comme paraît l'avoir nettement démontré M. Corvisart, dans une certaine période de la digestion que dans toute autre période ou que dans l'intervalle des digestions.

Cette action si nette du jaborandi et de son alcaloïde

sur la sécrétion du pancréas ne pourrait-elle pas être mise à profit dans certains cas de dyspepsie? Ne pourrait-on pas essayer ces agents, par exemple, dans des cas de dyspepsie caractérisés surtout par la difficulté, la lenteur de la digestion des aliments féculents ou des aliments gras, ou de ces deux sortes d'aliments?

Le suc pancréatique des chiens n'a pas d'action sur les matières amylacées, lorsqu'il est obtenu par le procédé ordinaire de la fistule sans emploi de substance excito-sécrétoire, et il en est de même quand on fait l'essai avec un liquide d'infusion du pancréas. Or j'ai constaté que les choses ne se passent pas autrement lorsque l'on fait agir sur de l'amidon hydraté du suc pancréatique sécrété rapidement sous l'influence du jaborandi ou de la pilocarpine[1].

Le jaborandi agit-il sur la sécrétion gastrique et sur la sécrétion intestinale, chez les chiens? Il semble bien en être souvent ainsi lorsqu'on injecte dans les veines de ces animaux une quantité notable et suffisamment concentrée de feuilles de jaborandi. En effet, on observe fréquemment alors que des mouvements violents du canal intestinal, accompagnés de borborygmes, se produisent peu de temps après l'injection; puis, il n'est pas rare qu'il y ait de la diarrhée : j'y reviendrai tout à l'heure. Mais ce peuvent être là des phénomènes mor-

1. J'avais constaté autrefois que les glandes salivaires du chien, prises sur un animal nouveau-né, dans certaines conditions, donnent, par infusion, un liquide pouvant transformer l'amidon hydraté en glycose. J'ai cherché à plusieurs reprises si du suc pancréatique, obtenu par le même procédé, à l'aide du pancréas de chiens nouveau-nés, ne pourrait pas agir aussi, de la même façon, sur l'amidon. Le résultat des essais a toujours été négatif.

bides, et l'on n'est pas autorisé à en déduire que le jaborandi exerce une action excito-sécrétoire sur les glandules de l'estomac et sur celles de l'intestin. Dans quelques expériences, je me suis appliqué à étudier ce point spécial. Pour cela, on mettait à découvert l'estomac ou l'intestin, sur un chien préalablement curarisé et soumis à la respiration artificielle; on incisait la paroi de l'une ou de l'autre de ces parties du tube gastro-intestinal, de façon à mettre largement à nu leur membrane muqueuse; on débarrassait à l'aide d'une éponge cette membrane du mucus, du liquide ou des diverses substances qui la recouvraient; puis, après avoir examiné pendant plusieurs minutes s'il se produisait du liquide gastrique ou intestinal et en quelle quantité cette production se faisait, lorsqu'elle avait lieu, je faisais une injection d'une solution aqueuse de quelques milligrammes d'un sel de pilocarpine dans le tissu cellulaire sous-cutané. Dans quelques cas, il a paru y avoir un très léger effet sécrétoire; mais cet effet était assez douteux pour qu'il y eût dissentiment à cet égard entre les diverses personnes qui assistaient à l'expérience, et, le plus souvent, elles s'accordaient toutes à reconnaître qu'il n'y avait aucune sécrétion. Il en a été de même dans des expériences faites à l'aide du jaborandi. En somme, on peut dire que le jaborandi et son alcaloïde n'exercent aucune action bien nette sur la sécrétion des sucs gastrique et intestinal; et l'on peut ajouter que cela est regrettable, car on aurait eu en main un moyen bien autrement efficace que l'administration de la pepsine, pour activer les digestions paresseuses, au moins dans certains cas spéciaux de dyspepsie.

Quant à ce qui concerne la sécrétion rénale, les expériences instituées comme je l'ai dit plus haut, c'est-à-dire en faisant sortir de l'abdomen, par une plaie des parois abdominales, sur un chien curarisé, un des uretères et en fixant un tube dans ce canal, montrent qu'en général le jaborandi et la pilocarpine n'ont pas d'action excitante sur le fonctionnement des reins. On sait que, dans ces conditions expérimentales, il s'écoule très peu d'urine par l'uretère ; les gouttes tombent une à une, séparées par des intervalles d'une durée à peu près constante : une fois qu'une goutte s'est détachée du bout de la canule, un certain temps se passe avant qu'une nouvelle goutte apparaisse, et elle apparaît souvent d'une façon assez soudaine; elle tombe alors, ou bien elle ne se détache de l'extrémité de la canule qu'après un nombre de secondes égal à celui que l'on avait pu compter avant l'apparition de cette goutte; en un mot, la formation de la goutte et sa chute, dans les cas de ce genre, correspondent chacune à une des contractions rhythmiques de l'uretère. L'ouverture de l'abdomen, l'incision de l'uretère, l'introduction de la canule dans ce conduit de bas en haut, et la ligature de l'uretère sur la canule sont tout autant de circonstances qui exercent une sorte d'influence paralysante sur la sécrétion urinaire, et il arrive alors parfois qu'il ne s'écoule pas une goutte d'urine en quinze ou vingt minutes; or, soit dans ces cas, soit dans ceux où l'écoulement de l'urine a lieu presque aussitôt après l'opération et où l'on compte deux à cinq ou six gouttes d'urine par minute, l'absorption du jaborandi ou de son alcaloïde ne produit en général aucun effet excito-sécrétoire. Il peut y avoir, au contraire, miction par le canal

de l'urèthre peu d'instants après que le principe actif du jaborandi a pénétré dans la circulation. J'ai vu même l'urine s'écouler goutte à goutte par l'urèthre pendant plusieurs minutes après l'injection intra-veineuse d'infusion de jaborandi.

Les diverses hypercrinies dont nous avons parlé dépendent-elles de ce que la sueur ne se produit pas chez le chien? M. Gubler est disposé à l'admettre. Cette opinion ne me paraît pas pouvoir être acceptée. Sur quels faits se fonderait-on pour croire à une sorte de balancement fonctionnel entre les glandes salivaires, d'une part, le foie et le pancréas, d'autre part? N'est-il pas plus vraisemblable que la pilocarpine agit sur le foie, sur le pancréas, comme elle agit sur les glandes salivaires, par un mécanisme analogue?

On voit, en résumé, tous les services que les injections sous-cutanées ou intra-veineuses soit d'infusion ou d'extrait de jaborandi, soit de sels solubles de pilocarpine, peuvent rendre aux physiologistes, en leur donnant les moyens d'obtenir en peu de temps d'assez grandes quantités de divers produits de sécrétion. D'autre part, on peut ainsi étudier, avec bien plus de facilité qu'on ne pouvait le faire auparavant, les diverses influences fonctionnelles ou expérimentales qui peuvent agir sur le travail physiologique des glandes et sur les produits de sécrétion. Nous verrons bientôt tout le parti que l'on tire du jaborandi, lorsqu'on veut examiner la question si intéressante du mode d'action du système nerveux sur le fonctionnement des organes glandulaires.

Un autre avantage, c'est que les hypercrinies provo-

quées par le jaborandi ou son alcaloïde permettent de faire aisément des recherches sur l'élimination des substances toxiques, médicamenteuses et autres, par les glandes. J'ai tenté dans cette direction quelques essais auxquels il a déjà été fait allusion dans la première leçon. J'ai vu, par exemple, que l'iodure de potassium injecté dans le tissu cellulaire sous-cutané, se trouve dans la salive au bout de moins de 10 minutes, tandis qu'il n'y en a pas trace dans le suc pancréatique au bout de 45 minutes. D'autre part, j'ai pu reconnaître que le sucre de fécule, injecté en faible quantité dans la veine saphène, chez un chien, passe dans la salive sous-maxillaire et dans la salive parotidienne; ce fait prend un certain intérêt lorsqu'on se souvient que, chez les diabétiques, la salive ne contient pas trace de sucre, d'après les recherches de M. Cl. Bernard, confirmées tant de fois [1]. J'ai observé aussi que la salive des deux glandes salivaires principales contient une certaine proportion des matières colorantes biliaires, chez un chien dans une des veines duquel on a injecté une petite quantité de bile de bœuf filtrée et étendue d'eau. Or, ces matières ne se trouvent pas dans la salive des malades atteints d'ictère, et j'ai constaté qu'il en est de même lorsque cette salive est obtenue chez eux à l'aide d'injections sous-cutanées de chlorhydrate de pilocarpine. C'est encore à l'aide d'injections de chlorhydrate de pilocarpine que j'ai reconnu la présence d'albumine en certaine quantité dans la salive de malades atteints d'albuminurie. C'est aussi

1. Je me suis assuré, à diverses reprises, que la salive obtenue chez des diabétiques au moyen d'injections hypodermiques de sels solubles de pilocarpine, ne renferme pas de sucre.

de cette façon que M. Gabriel Pouchet a pu signaler la présence du plomb dans la salive de malades atteints d'intoxication saturnine et ne maniant plus de préparations plombiques depuis plusieurs mois [1].

Un autre effet du jaborandi chez les chiens, lorsqu'on injecte une quantité un peu forte d'infusion de cette plante dans une veine, vers le cœur, est de produire de la diarrhée, et même cette diarrhée peut être sanguinolente. D'après les faits observés par MM. Albert Robin, Cornil, Bochefontaine et Galippe, et par moi, on trouve, dans ces cas, à l'examen nécropsique, la membrane muqueuse de l'estomac et de l'intestin très rouge, recouverte de mucus fluide, sanguinolent; ce mucus renferme une quantité extrêmement considérable de cellules épithéliales et des globules de sang. Dans certains cas, il existait, dans l'épaisseur de la muqueuse et au-dessous d'elle, de nombreuses et larges ecchymoses, qui s'étendaient parfois, presque sans interruption, dans toute la longueur de l'intestin grêle.

Les injections sous-cutanées de sels solubles de pilocarpine m'ont paru ne pas déterminer ces effets avec autant d'intensité que les injections intra-veineuses d'infusion de jaborandi; cependant ces effets se produisent aussi dès que la dose est assez élevée pour mettre la vie en danger.

Chez les chats, on voit aussi les doses toxiques de chlorhydrate ou de nitrate de pilocarpine, en injections

1. Gabriel Pouchet. Recherches des substances médicamenteuses et toxiques dans la salive. (*Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1879, II, 244).

hypodermiques, produire une vive irritation du canal gastro-intestinal. Si l'on a injecté, par exemple, plus d'un centigramme d'un de ces sels dans le tissu cellulaire sous-cutané d'un chat non curarisé, cet animal, au bout de quelques minutes, sera agité, ne restera pas une minute en place; de la salive écumeuse s'échappera de la cavité buccale, puis il fera des efforts de vomissement, et il y aura, à plusieurs reprises, émission de matières fécales liquides.

On a constaté l'existence d'ecchymoses pulmonaires chez un chien, à la suite d'une injection intra-veineuse de quelques centimètres cubes d'une infusion assez forte de feuilles de jaborandi; mais il est possible qu'on ait été, dans ce cas, en présence d'embolies capillaires ayant pour condition la présence accidentelle de poussières microscopiques dans le liquide injecté.

En tout cas, comme je le faisais remarquer déjà tout à l'heure, nous sommes là en présence d'effets morbides proprement dits : on a franchi les limites du domaine de ce qu'on doit appeler les effets physiologiques, je veux parler des modifications passagères du fonctionnement normal des organes.

Le court exposé que j'ai donné de l'action du jaborandi et de son alcaloïde sur diverses glandes m'amène tout naturellement à parler de l'antagonisme qui existe entre cette action et celle de l'atropine sur les mêmes glandes. On sait que MM. Schmiedeberg et Koppe ont constaté que l'atropine empêche ou fait cesser la plupart des effets produits par la muscarine (l'alcaloïde qu'ils ont découvert, ou du moins mieux isolé qu'on ne l'avait

fait avant eux, dans l'*Amanita muscaria*). Ainsi le sulfate d'atropine empêche la muscarine d'arrêter le cœur ou remet cet organe en mouvement s'il vient d'être arrêté par ce poison; il s'oppose à l'action excito-sécrétoire de la muscarine sur les glandes salivaires, ou bien il suspend l'écoulement de salive, si la muscarine avait préalablement excité la sécrétion de ce fluide, etc.

Les faits publiés par MM. Schmiedeberg et Koppe ont été confirmés peu de temps après par M. Prévost, de Genève, et par plusieurs autres physiologistes. J'ai pu, grâce à M. Prévost, qui m'avait remis une petite quantité de muscarine, les constater aussi.

Depuis cette époque, il est devenu un peu moins difficile de se procurer de la muscarine, et l'on a pu, de tous côtés, répéter les expériences de MM. Schmiedeberg et Koppe. J'aurai l'occasion de reparler de cet agent toxique à propos des poisons du cœur.

L'antagonisme que ces expérimentateurs ont mis en évidence entre la muscarine et l'atropine existe également entre le jaborandi et l'atropine, et il est facile de le constater.

Sur un chien curarisé et soumis à la respiration artificielle, on introduit et l'on fixe des tubes métalliques dans un canal de Wharton et dans un canal de Sténon, puis on injecte dans la veine fémorale, vers le cœur, une infusion de jaborandi faite avec 2 grammes de feuilles et 20 ou 30 grammes d'eau. Au bout de quelques instants, la salive coule abondamment par les tubes mis dans les canaux salivaires. Si alors on injecte par la même veine 1 à 2 centigrammes de sulfate d'atropine, en dissolution dans 4 à 5 grammes d'eau, on voit, après quel-

ques secondes, la salivation s'arrêter complètement. Il en est de même lorsqu'au lieu d'infusion de jaborandi on a fait usage d'un sel soluble de pilocarpine et qu'on a injecté la solution aqueuse de ce sel soit dans une veine, la fémorale ou la saphène, soit dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Si l'on a injecté d'abord une faible quantité de sulfate d'atropine, il est impossible, lorsque les effets de cette substance toxique sont manifestes, de provoquer le moindre écoulement de salive, en injectant de l'infusion de jaborandi ou une solution de sel de pilocarpine, même à haute dose, soit dans le tissu cellulaire, soit dans une veine.

Cet antagonisme entre le jaborandi et l'atropine existe pour la sécrétion sudorale comme pour la sécrétion salivaire. Je citerai, comme exemple, le fait que j'ai observé et publié lors des premières recherches entreprises pour étudier les effets physiologiques et thérapeutiques du jaborandi.

Un malade de mon service, à l'hôpital de la Pitié, avait pris deux pilules de sulfate d'atropine, d'un demi-milligramme chacune, à un quart d'heure d'intervalle; la seconde, vingt minutes avant de boire une infusion aqueuse de 4 grammes de jaborandi. Les effets du jaborandi ont commencé à se manifester; mais ils se sont arrêtés au bout de très peu de temps. Si le sulfate d'atropine avait été donné une heure avant l'administration du jaborandi, ou s'il avait été administré par la voie hypodermique, les effets habituels du jaborandi au aient été sans doute totalement supprimés.

L'observation d'un cas analogue avait été faite, à la

même époque, en Angleterre, par MM. Sydney-Ringer et Gould.

Ces auteurs avaient fait prendre à trois malades une infusion aqueuse de jaborandi : dans le moment où la salivation et la transpiration étaient très considérables, ils firent une injection sous-cutanée d'un centième de grain de sulfate d'atropine (un demi-milligramme). Au bout de cinq minutes, la transpiration et la salivation étaient diminuées; après dix à douze minutes, elles étaient complètement arrêtées.

La constatation de cet antagonisme entre le jaborandi et l'atropine ont suggéré à MM. Sydney-Ringer et Gould un essai qui a eu un résultat intéressant. Sachant que l'atropine arrête la sécrétion du lait, ils ont essayé de l'activer en administrant du jaborandi à des nourrices, et ils ont, comme ils le prévoyaient, observé une exagération temporaire, très nette, de cette sécrétion.

Les glandes mammaires, d'après ce fait observé par MM. Sydney-Ringer et Gould [1], doivent donc être rangées au nombre de celles sur lesquelles le jaborandi produit des effets excito-sécrétoires.

L'antagonisme entre le jaborandi et l'atropine a été observé, depuis les premiers essais que je viens de rapporter, par un grand nombre de médecins et de physiologistes. Pour ce qui concerne la sécrétion sudorale, des expériences ont été faites sur le chat dès que l'on a connu la possibilité d'observer le fonctionnement de leurs glandes sudorales. M. Ostrumoff, le premier, a constaté que l'absorption préalable du sulfate d'atropine empêche,

1. M. Albert Robin a vu aussi le jaborandi agir de la même façon sur une nourrice : dans un autre cas, l'effet a été nul.

chez les chats, la production de sueur, lorsqu'on cherche à la provoquer, sur les pulpes digitales d'un membre postérieur, par la faradisation du bout périphérique du nerf sciatique correspondant. M. Luchsinger a reconnu que l'action du chlorhydrate de pilocarpine est empêchée ou arrêtée par le sulfate d'atropine, suivant que l'on fait l'injection hypodermique de ce sulfate avant ou peu après avoir injecté sous la peau le sel de pilocarpine. Ces faits ont été confirmés de toutes parts : je me suis assuré qu'ils sont entièrement exacts et je les ai montrés plusieurs fois dans mes leçons pratiques.

D'après ce que j'ai vu en 1875, l'atropine arrête aussi la sécrétion pancréatique provoquée par le jaborandi et diminue l'abondance de la sécrétion biliaire, dans les mêmes conditions.

Il nous faudra revenir sur cette intéressante question, lorsque nous nous occuperons du mécanisme de l'action physiologique du jaborandi et de son alcaloïde.

— Le jaborandi agit d'une façon très évidente sur la circulation des animaux, surtout lorsqu'il est introduit dans l'organisme à doses considérables, toxiques. Si l'on injecte, dans la veine crurale ou dans la veine saphène, vers le cœur, sur un chien intact, ou sur un chien chloralisé, une assez grande quantité de jaborandi (4, 5, 6 gr. de feuilles en infusion dans 30 grammes d'eau), on observe un ralentissement de la circulation; le pouls tombe à 30 ou 40 battements par minute, quelquefois il est plus rare encore. Dans les cas où une grande quantité des principes actifs du jaborandi a pénétré dans la circulation, le pouls, après s'être ainsi ralenti considéra-

blement, s'accélère ensuite progressivement, mais s'affaiblit en même temps jusqu'à devenir filiforme, difficilement perceptible. Quand on sectionne les deux nerfs vagues sur un chien dont le pouls est simplement ralenti par le jaborandi, on ne voit pas, d'ordinaire, les battements du cœur s'accélérer sous l'influence de cette opération. Si l'on injecte de l'atropine dans la veine, le cœur reprend immédiatement ses mouvements normaux ; il devient même plus rapide et plus régulier qu'auparavant.

Exp. I. — 16 mars 1875. — Chien terrier mâtiné, vigoureux, paraissant bien portant. Poids 7 kilog.

2 *heures* 55. — Pouls (à l'artère fémorale) 128. T. R. 39°,2.

3 *heures* 10. — Injection de chloral hydraté dans la veine crurale, vers le cœur : 1 gr. 50 en solution aqueuse au cinquième. Résolution. Ronflement ; pupilles très petites, punctiformes. Pouls 148. T. R. 39°,1.

3 *heures* 20. — La température est descendue progressivement à 38°,5. Pouls 150.

On injecte dans la même veine crurale 20 grammes d'une infusion filtrée, faite avec 3 grammes de feuilles de jaborandi (la totalité de l'infusion). Presque aussitôt après l'injection, on voit les pupilles se dilater rapidement ; mais elles ne restent pas dilatées ; bientôt après, elles redeviennent petites, presque punctiformes. Pouls 34. Respiration 32. Efforts de vomissement.

3 *heures* 35. — Section des deux pneumo-gastriques au cou. Respiration 34. Pouls 36. T. R. 37°,8.

3 *heures* 45. — Respiration 32. Pouls 31. T. R. 37°,4.

L'animal paraît se réveiller. Injection de 1/2 gramme de chloral hydraté. Quelques instants après, injection, par la veine crurale, de 7 8 gouttes de solution assez concentrée de sulfate d'atropine, mêlées à 20 grammes d'eau. Après l'injection de chloral, le pouls donnait 60 pulsations ; il en donne 96 après l'injection de sulfate d'atropine. T. R. 36°,3.

3 *heures* 55. — Pouls 120. Respiration 20. La pupille a un diamètre double de celui qu'elle offrait avant l'injection de sulfate d'atropine.

4 *heures* 3. — Pouls 144. T. R. 35°,3.

Chez les chiens curarisés, on n'observe pas les troubles cardiaques profonds que je viens de vous signaler et qui se produisent sous l'influence de l'injection de fortes doses de jaborandi, dès la première période de l'action du médicament.

Je ne fais que vous indiquer ces derniers résultats, sur lesquels je reviendrai plus tard.

Lorsque l'infusion de jaborandi est injectée à plus faible dose, ou bien lorsqu'on pratique sur un chien une injection hypodermique d'un centigramme de chlorhydrate de pilocarpine, il y a généralement au début augmentation du nombre des battements du cœur. Chez le cheval, M. Gillet de Grandmont a vu le nombre des battements s'élever de 48 à 72 [1].

Les faits observés sur des chiens ont donné l'idée d'examiner si le jaborandi exerce aussi une influence modificatrice sur les mouvements du cœur chez les grenouilles. On a constaté que l'extrait aqueux de jaborandi, appliqué sur le cœur de ces animaux, en arrête les mouvements, comme le fait la muscarine. Je me suis plusieurs fois assuré de ce fait avec des extraits de feuille et d'écorce du jaborandi, préparés par M. Galippe. Mais, si l'on applique une goutte de sulfate d'atropine sur le cœur arrêté, on voit presque aussitôt cet organe reprendre ses battements.

Si, au lieu de mettre de l'extrait de jaborandi sur le cœur, on en introduit une assez forte quantité sous la peau de la jambe d'une grenouille, ou bien si l'on injecte sous la peau de cette même partie du membre deux ou

1. Gillet de Grandmont, *loc. cit.*, p. 531.

trois gouttes d'une forte solution de l'alcaloïde du jaborandi, comme je l'ai pu faire avec du chlorhydrate de pilocarpine préparé par M. Hardy, les mouvements du cœur ne tardent pas à se ralentir, au point qu'on en compte, par exemple, 7 ou 8 par minute au lieu de 50. Verse-t-on une goutte d'atropine sur le cœur ainsi ralenti, les battements s'accélèrent et reprennent bientôt leur fréquence normale : ils deviennent même, en général, plus nombreux qu'avant l'injection sous-cutanée du sel de pilocarpine.

J'ai répété plusieurs fois ces expériences depuis l'époque de leur publication et j'ai vu que le chlorhydrate de pilocarpine que l'on se procure maintenant dans le commerce a moins d'action sur le cœur que celui dont M. Ern. Hardy m'avait mis à même d'étudier les effets.

D'ailleurs, d'une façon générale, les sels de pilocarpine m'ont paru exercer sur le cœur de la grenouille une influence bien moins puissante que l'extrait aqueux de jaborandi : il se pourrait qu'il y eût dans l'extrait une substance agissant sur le cœur, qui ne se retrouverait pas dans l'alcaloïde, et qui ajouterait son action à celle que cet alcaloïde exerce dans le même sens.

Voici, à titre d'exemple, le résumé de trois expériences faites le même jour sur des grenouilles.

Exp. II. — A. — Le 22 mars 1875, extrait *aqueux* de feuilles de jaborandi, fait par M. Bochefontaine. Infusion de 10 gr. de feuilles dans une centaine de grammes d'eau, puis évaporation au bain-marie, jusqu'à consistance d'extrait de belladone.

Goût amer et douceâtre, analogue à celui de la douce amère; pas d'odeur aromatique, pas de goût d'essence.

On met à nu le cœur d'une grenouille rousse de moyenne taille. Le cœur bat à peu près cinquante fois par minute.

On introduit sous la peau d'une des jambes, vers le pied, une petite quantité de cet extrait à l'aide d'une allumette (à peu près le volume d'un petit pois).

L'introduction par la peau a paru produire une certaine souffrance, car l'animal s'agite assez violemment (il en est toujours ainsi).

Au bout de quatre ou cinq minutes au plus, on voit les oreillettes qui se vident incomplètement, et le ventricule ne se vide pas non plus tout à fait. L'effet est cependant, au début, plus marqué, relativement, dans les oreillettes que dans le ventricule.

Quelques instants après, le cœur s'arrête en diastole avec dilatation considérable des cavités.

L'arrêt diastolique dure un certain temps, deux ou trois minutes au moins, sans interruption. Puis il se fait une contraction régulière, mais faible, sans évacuation complète du contenu.

Au bout d'une minute environ, nouvelle contraction. Puis, au bout d'une demi-minute, les mouvements se rétablissent, faibles et très lents, trois ou quatre par minute.

On met une gouttelette de solution de sulfate d'atropine sur le cœur.

Au bout de quelques instants, on voit se produire un mouvement plus complet du ventricule et des oreillettes; puis ces mouvements, en très peu de secondes, reprennent leur énergie et leur rapidité normale.

B. — Même expérience sur une autre grenouille.

Il n'y a qu'un ralentissement considérable et un grand affaiblissement de la contraction des ventricules.

Le nombre descend de 50 à 18 par minute, et il n'y a pas de retrait complet des cavités; la contraction est molle : les cavités restent en grande partie pleines. Une goutte de solution aqueuse de sulfate d'atropine, *introduite sous la peau* de l'autre jambe, ramène, au bout d'un certain temps, le nombre des mouvements au chiffre primitif, et les contractions reprennent leur force première.

C. — Même expérience sur une grenouille de même espèce et de même taille.

Toujours extrait aqueux sous la peau de la jambe gauche.

Au bout d'un certain temps, ralentissement portant surtout sur le ventricule. Les oreillettes se contractent; les ventricules se contractent ensuite d'une façon incomplète, plus incomplète que les oreillettes; puis, au moment où a lieu la diastole ventriculaire, il y a une nouvelle contraction très complète des oreillettes, non suivie de contractions des ventricules.

Puis nouvelle contraction des oreillettes, suivie d'une contraction des ventricules (molle, incomplète); et, au moment de la diastole ventriculaire, nouvelle systole auriculaire, non suivie de contraction des ventricules, et ainsi de suite.

Le sulfate d'atropine ramène les mouvements du cœur à l'état normal : ces mouvements sont même, au bout de quelques instants, plus fréquents qu'au début de l'expérience.

On voit que l'antagonisme entre le jaborandi et l'atropine existe pour le cœur comme pour les glandes salivaires, sudoripares, mammaires, etc.

D'après M. A. Robin, la tension du sang diminue chez les animaux qui sont sous l'influence du jaborandi, comme chez l'homme. Tous les auteurs sont d'accord sur ce point. Il suffit de jeter les yeux sur les tracés sphygmographiques donnés par M. Gillet de Grandmont pour s'en convaincre, au moins pour ce qui concerne les effets sur l'homme. Il n'en est pas ainsi chez les animaux curarisés : MM. Bochefontaine et Carville ont montré que la tension demeure alors à peu près invariable.

Ce médicament augmente la température chez certains animaux, au moins pendant la première période de son action et lorsque la dose est assez considérable : la température rectale est montée, chez un chien non curarisé et non chloralisé, de 38°,5 à 40°,1. Ce résultat est d'accord avec les observations faites par M. Alb. Robin sur l'homme : il diffère au contraire absolument de celui qu'avaient obtenu MM. Sydney-Ringer et Gould. Ces physiologistes avaient vu, en effet, la température s'abaisser, pendant l'action du jaborandi, de 0°,4 à 1°,4 Fahr. (0°,22 à 0°77 C.), sauf dans un cas, où il y avait eu une élévation de 0°,4 Fahr. (0°,22 C.), mais d'une façon très passagère.

Disons encore que, d'après M. Gillet de Grandmont[1], il y aurait une augmentation des globules du sang, de 700,000 environ par millimètre cube. Cette augmentation serait très passagère; elle ne serait plus reconnaissable dès le lendemain.

Enfin MM. Bochefontaine et Galippe ont étudié, sur des chiens, l'action du jaborandi sur la pupille. Dans le cours de leurs expériences, ils avaient vu les pupilles se dilater, quand ils injectaient par la veine fémorale une assez forte quantité d'infusion de jaborandi[2]. Mais cet effet n'est pas le résultat d'une action propre du jaborandi sur l'iris ou les extrémités des fibres nerveuses qui s'y distribuent; il résulte, comme je l'avais présumé, et comme ces expérimentateurs l'ont constaté, en suivant mes indications, de l'excitation des extrémités intra-abdominales du grand sympathique. Si, en effet, les nerfs vago-sympathiques sont sectionnés au cou, les injections intra-veineuses de jaborandi ne produisent plus de mydriase; il y a plutôt tendance au resserrement des pupilles; mais le phénomène est douteux à cause du rétrécissement de ces orifices déterminé par la section des cordons sympathiques cervicaux. Pour bien s'assurer de l'action réelle du jaborandi sur la pupille, MM. Bochefontaine et Galippe ont mis directement de l'extrait de jaborandi sur le globe oculaire, et ils ont constaté la production d'un myosis considérable. Dans les expériences faites avec l'extrait

1. *Loc. cit.*, p. 539.

2. Il en serait de même chez les chats, après une injection d'une certaine quantité d'infusion de jaborandi dans la veine jugulaire (Pilicier, *Contribution à l'étude du jaborandi*, thèse de Berne, 1875). — Citation de M. Gysi, thèse inaugurale de Berne, 1879.

d'écorce de tiges de jaborandi, le myosis était tellement intense qu'on avait peine à distinguer l'orifice pupillaire, littéralement réduit à un point. Le myosis déterminé par l'application directe d'une petite quantité d'extrait de jaborandi sur l'œil diminue, quand on applique sur l'œil quelques gouttes d'une solution de sulfate d'atropine. L'antagonisme entre l'atropine et le jaborandi existe donc aussi pour les effets pupillaires comme pour l'action sur le cœur et les glandes.

Ce que nous venons de dire de l'extrait de jaborandi s'applique aussi aux sels de pilocarpine. On doit dire pourtant que les injections sous-cutanées ou intra-veineuses ne produisent pas toujours une mydriase bien nette. On voit même, le plus souvent, se manifester, au bout d'un temps assez court, un resserrement notable des pupilles (chiens).

Chez les grenouilles, l'injection de petites doses d'un sel soluble de pilocarpine ($0^{gr}002$) dans la cavité abdominale provoquerait un resserrement des pupilles; l'injection de fortes doses, de 0,006 à 0,01, produirait au contraire une dilatation : la pilocarpine n'aurait aucune action sur les pupilles de la tortue d'Europe[1].

— Il est impossible de savoir dès à présent quel rang le jaborandi est destiné à tenir dans la thérapeutique; mais de nombreux essais ont été faits pour déterminer les cas dans lesquels il pourrait être utilement employé; il est donc nécessaire de savoir à quelle dose il peut devenir toxique. Diverses expériences ont été instituées pour atteindre ce but.

1. Edwin Gysi, *loc. cit.*, p. 34.

M. A. Robin a vu la mort se produire, chez un cobaye, deux heures et demie après une injection sous-cutanée de 1 gr. 70 d'extrait de jaborandi, en dilution dans 10 grammes d'eau. L'injection de ce liquide avait été faite en plusieurs fois, dix fois environ, dans l'espace d'une demi-heure. Cette quantité paraîtra très considérable, si l'on se représente que l'extrait injecté contenait les principes actifs de vingt grammes de feuilles de jaborandi.

M. E. Hardy a fait une recherche du même genre avec le chlorhydrate de pilocarpine non cristallisé qu'il venait de préparer pour la première fois. Un demi-centimètre cube d'une solution aqueuse non titrée, mais très diluée de ce sel, introduit sous la peau d'un cobaye, dans mon laboratoire, a tué l'animal au bout d'une heure et demie : on a constaté d'abord de la salivation, du larmoiement, de la diarrhée, puis un affaiblissement progressif; la mort n'a été précédée ni par de la paralysie des membres, ni par des convulsions.

D'après M. Gillet de Grandmont, une souris est tuée en plusieurs heures, par un quart de centigramme de nitrate de pilocarpine [1].

L'introduction de fortes quantités d'extrait de jaborandi sous la peau de la jambe, faite sur plusieurs grenouilles, n'a produit que des effets passagers.

D'autre part, dans les nombreuses expériences que j'ai faites sur le jaborandi, il m'est arrivé d'injecter dans les veines, chez des chiens de taille moyenne, une infusion de 10 et même 12 grammes de feuilles de jaborandi,

1. *Loc. cit.*, p. 3.

sans déterminer la mort. MM. Bochefontaine et Galippe ont également pratiqué sur des chiens des injections intra-veineuses d'infusions faites avec les mêmes doses de feuilles ou d'écorce des tiges de jaborandi, et la mort n'a eu lieu qu'une fois seulement. L'infusion faite avec l'écorce leur a toujours paru plus active que l'infusion de feuilles. Voici un résumé du fait d'intoxication mortelle qu'ils ont observé.

Exp. III. — 4 mars 1875. — Chien mâtiné, de petite moyenne taille, chez lequel les pupilles sont un peu dilatées.

2 *heures* 35. — On injecte dans la veine fémorale de l'animal *trente grammes* d'une infusion de feuilles de jaborandi (données par M. Coutinho). L'infusion représente, comme volume, 90 grammes d'eau et contient le principe actif de 10 grammes de feuilles, environ: elle a été filtrée avec soin avant l'expérience; cependant elle est trouble, au lieu d'être limpide, comme le sont ordinairement les infusions de feuilles de jaborandi.

2 *heures* 37. — La dilatation des pupilles a augmenté; sialorrhée, larmoiement.

Deuxième injection de *trente grammes* de l'infusion de feuilles de jaborandi. L'animal s'agite et vomit.

2 *heures* 40. — Troisième injection de *trente grammes* de la même infusion. Les vomissements, le larmoiement, la sialorrhée continuent. Les pupilles sont très dilatées.

Pouls très petit, inégal : 100 pulsations par minute, très faibles; faux pas du cœur. Ecoulement de mucus sanguinolent par les narines. Miction.

2 *heures* 53. — Les pupilles sont revenues à leur état du début de l'expérience. Vomissements. Diarrhée considérable, faiblesse des membres.

3 *heures*. — Les pupilles ont notablement diminué de grandeur.

Les vomissements ont continué par des intervalles.

3 *heures* 30. — Même état des pupilles. L'animal trébuche sur ses membres.

5 mars 1875. — L'animal est mort dans la nuit.

Nécropsie :

Poumons. — Nombreuses petites ecchymoses semées sur toute la surface des poumons et présentant une teinte très rouge avec un point plus foncé au centre.

Estomac. — Vive rougeur de la muqueuse stomacale, qui est couverte de mucus sanguinolent. Ce mucus contient une grande quantité de cellules épithéliales et des globules rouges abondants.

Intestins. — Muqueuse couverte d'une couche rouge foncée, qui ressemble à une couche de sang coagulé et s'étend dans toute la longueur de l'intestin grêle. Ce mucus est rempli de globules de sang, de cellules épithéliales et de cellules cylindriques à cils vibratiles. Les villosités de l'intestin sont pleines de sang extravasé.

(Estomac et intestin présentés à la Société de biologie.)

Foie congestionné.

Rate. — Nombreuses saillies rouge brun à la surface de la rate. Cette couleur s'étend jusqu'à une certaine profondeur dans l'organe.

Vessie. — Normale. L'urine qu'elle contient ne renferme pas d'albumine ni de sucre.

J'ai cherché à déterminer la dose de nitrate de pilocarpine produisant des effets mortels sur les chiens, soit en injections intra-veineuses, soit en injections hypodermiques.

Voici un résumé des quelques expériences que j'ai faites pour me renseigner sur ce point.

Exp. IV. — 20 octobre 1879. — Chien de chasse mâtiné, de forte taille, pesant environ 20 kil. Pupilles un peu grandes.

3 *heures* 5. — On commence à injecter en divers points de la peau du dos, des flancs, du pli de l'aine et des aisselles une solution de nitrate de pilocarpine (20 centigrammes dans 15 grammes d'eau).

3 *heures* 7. — Salivation.

3 *heures* 9. — Abattement, vomissements muco-spumeux.

3 *heures* 10. — Vomissements muco-spumeux; l'urine coule à peu près constamment goutte par goutte. Anhélation; l'animal tire la langue comme un chien qui vient de courir pendant longtemps. Efforts de défécation. On ne peut pas apprécier l'état du cœur.

3 *heures* 14. — Vomissements spumeux.

3 *heures* 20. — Selle molle; frissons avec tremblement assez fort de tout le corps. Ce tremblement empêche de compter les battements du cœur ou ceux de l'artère fémorale. Pupilles un peu grandes.

3 *heures* 25. — Faiblesse générale; l'animal fléchit sur ses membres

et de temps en temps se couche. Il ne semble pas qu'il y ait de sudation des pattes. Pas de sécrétion sébacée du pourtour de l'anus. Larmoiement. L'écoulement d'urine continue à se faire goutte par goutte et de temps à autre par jet. Par instants, l'animal s'affaisse sur son train postérieur et a de la peine à se relever. Vomissements bilieux; diarrhée liquide. Les frissons continuent.

3 *heures* 55. — Vomissements muco-bilieux.

4 *heures* 30. — Efforts vains de défécation avec aboiements plaintifs; il semble y avoir des coliques ou des épreintes douloureuses.

5 *heures* 20. — L'animal est calme et ne présente pas d'autres phénomènes que de la salivation persistante.

Le lendemain, il est revenu à l'état normal.

On voit que la dose considérable de 0 gr. 20 de nitrate de pilocarpine en injection hypodermique n'a produit que des accidents passagers. Parmi ces accidents, je signalerai surtout le frissonnement de toutes les parties du corps, phénomène que nous avons toujours constaté dans les cas où les chiens ont absorbé une grande quantité de pilocarpine et qui a été vu aussi, comme je l'ai dit, chez l'homme par divers observateurs.

Sur le chien de l'expérience suivante, l'injection du sel de pilocarpine a été faite dans la veine.

Exp. V. — 22 octobre 1879. — Même chien.

2 *heures* 55. — On commence à injecter par la veine saphène, vers le cœur, une solution de 20 centigrammes de nitrate de pilocarpine dans 25 grammes d'eau. L'injection est faite avec précaution : on injecte d'abord 3 centimètres cubes de la solution, puis 3 autres centimètres cubes. On injecte ensuite 5 centimètres cubes à la fois. Ces trois injections sont faites de 2 heures 55 à 3 heures 10.

Salivation presque aussitôt après la première injection ; puis, bientôt après, défécation. Le cœur se trouble au point qu'on ne peut compter les battements de l'artère fémorale; la palpation du thorax ne renseigne pas autrement sur l'état du cœur.

Après la deuxième injection, diarrhée liquide, qui recommence à 3 heures 25.

L'injection des 25 centimètres cubes de solution est terminée à 3 heures 30. Les pupilles sont dans le même état qu'au début de l'expérience.

Pas de sudation des pulpes digitales.

L'animal, mis en liberté, est affaibli; il se tient couché sur le ventre. La salivation continue; efforts de vomissements; frisson général incessant qui ne permet pas de compter les battements du cœur ni les pulsations de l'artère fémorale.

A 5 heures 30, l'animal, encore affaibli, se promène de temps en temps dans le laboratoire, puis se recouche. Il a toujours du tremblement.

Le lendemain matin, l'animal paraît assez bien portant; cependant il vomit une fois du mucus spumeux; mais il est vif et caressant comme avant l'expérience; il boit un peu d'eau et mange à peine. L'après-midi, il semble revenu à son état normal. Les pupilles n'ont pas changé.

On a donc injecté dans la veine saphène de ce chien, vers le cœur, la même quantité de sel de pilocarpine que celle qui avait été introduite deux jours auparavant dans le tissu cellulaire. L'animal n'a pas été tué. Il a été très souffrant pendant plusieurs heures, à un plus haut degré que la première fois; le lendemain, il était encore souffrant dans la matinée; mais, dans l'après-midi, il était tout à fait rétabli. Quoiqu'on ne puisse pas conclure d'une façon absolue de ce qui a lieu chez le chien à ce qui concerne l'homme, on peut pourtant penser, d'après ces faits, que le nitrate de pilocarpine, malgré sa puissance d'action physiologique, n'est doué que d'une faible énergie toxique.

C'est là une conclusion que confirme encore l'expérience qui suit.

Exp. VI. — 23 octobre 1879. — Chien de chasse vieux, de forte moyenne taille, pesant environ 15 kilogrammes.

3 *heures* 30. — Injection dans une veine saphène de 25 centimètres d'azotate de pilocarpine dissous dans 25 centimètres cubes d'eau.

Presque aussitôt après le commencement de l'injection, la salivation commence, puis les troubles cardiaques se manifestent.

Des frissons se montrent avant que l'animal soit détaché pour être mis en liberté.

Vomissements muco-spumeux.

Efforts de défécation vains, accompagnés d'aboiements plaintifs.

Aboiements répétés sans cause apparente. Pupille un peu rétrécie (un des yeux est atrophié par suite d'anciennes lésions).

Diarrhée liquide peu abondante, affaiblissement, titubation.

4 *heures* 40. — Vomissements bilieux. Les frissons sont moins marqués. La pupille est encore rétrécie.

4 *heures* 43. — Efforts de vomissement.

5 *heures* 20. — Efforts de vomissement. L'animal est faible ; les phénomènes d'intoxication, à l'exception de la salivation, ont cessé.

24 OCTOBRE 1879. — L'animal est faible ; c'est tout ce qui paraît rester de l'action de la pilocarpine.

Ce chien était de moins forte taille que le précédent, et pourtant il a résisté à une injection intra-veineuse de 0 gr. 25 de nitrate de pilocarpine. Il est probable que c'est là une dose voisine de la dose mortelle. C'est ce que semble prouver l'expérience suivante :

EXP. VII. — 21 OCTOBRE 1879. — Petite chienne blanche, pesant 5 kilogrammes.

3 *heures* 15. — On commence à injecter sous la peau de l'aisselle, du pli de l'aine, du dos, du thorax et des flancs, une solution d'azotate de pilocarpine contenant 30 centigrammes de sel pour 25 grammes d'eau. L'injection est terminée à 3 heures 20.

Les phénomènes caractéristiques, salivation, troubles cardiaques, vomissements, défécation et diarrhée, frisson intense et continuel, se manifestent comme chez le chien de l'expér. IV.

Comme chez ce chien, on ne voit pas de sécrétion sébacée au pourtour de l'anus ni de sudation des pattes. L'affaiblissement général est considérable.

Les pupilles sont manifestement rétrécies, et l'urination est peu considérable.

A 5 heures 20, l'animal est moins faible, et la salivation continue. Les autres phénomènes ont disparu.

Le lendemain dans la matinée, la chienne est trouvée morte.

NÉCROPSIE :

Poumons. — Emphysème de la plus grande partie des poumons. Affaissement en d'autres points avec quelques petites ecchymoses.

Estomac. — Plein de liquide sanguinolent : violente congestion de la muqueuse.

Intestins. — Remplis de liquide sanguinolent avec congestion extrême de toute la muqueuse des intestins.

Foie. — Très congestionné, gorgé de sang noir.

Reins. — Id.

Rate. — Rien de particulier.

Vessie. — Ratatinée; muqueuse congestionnée.

Cœur. — Ecchymoses sous-endocardiques sur les saillies des piliers du ventricule gauche. Ecchymose dans l'épaisseur de la valvule mitrale. Cette ecchymose, examinée à l'aide du microscope, se présente sous forme d'un petit amas de globules sanguins recouvrant les vaisseaux de la valvule, lesquels sont fortement emplis de sang.

Sang. — Les globules sanguins ont conservé leur forme normale. Peut-être le plasma est-il un peu teinté, comme s'il contenait de l'hémoglobine dissoute; mais cela est douteux.

La mort a eu lieu chez ce chien sous l'influence d'injections hypodermiques de nitrate de pilocarpine, faites coup sur coup et constituant en tout une dose de 0 gr. 30 dans 25 centimètres cubes d'eau. Les phénomènes qui ont précédé la mort ont été les mêmes que ceux qui ont été observés dans les expériences précédentes, et les lésions étaient semblables à celles qui ont été constatées dans le fait, cité plus haut, de MM. Bochefontaine et Galippe.

On remarquera sans doute que l'infusion de feuilles de jaborandi est plus toxique, injectée dans les veines, que la solution aqueuse de nitrate de pilocarpine, puisqu'il a suffi, dans l'expérience de MM. Bochefontaine et Galippe, pour tuer un chien de petite taille, de l'injection intra-veineuse d'une infusion de 10 grammes de feuilles dans 90 grammes d'eau, quantité qui ne représente pas sans doute plus d'un centigramme de pilocarpine.

Les lésions trouvées chez le chien dans l'expérience VII, et chez celui de l'expérience de MM. Bochefontaine et Galippe, ont été signalées aussi chez d'autres animaux.

MM. Alb. Bouley et P. Bouley ont examiné l'état des organes sur des cobayes morts, lorsque les effets produits par l'injection sous-cutanée d'une solution de 1 à 2 grammes d'extrait aqueux avaient atteint le plus haut degré d'intensité. Ils ont trouvé dans l'estomac une grande quantité de salive sous forme de liquide spumeux et très alcalin, une congestion vive des glandes salivaires et des tissus circonvoisins, ainsi qu'une distension des veines du plancher buccal par du sang noir.

L'estomac et l'intestin étaient aussi très congestionnés; il y avait même de petites ecchymoses dans l'épaisseur de leur paroi, et leur contenu était liquide.

Ces expérimentateurs ont constaté les mêmes lésions sur le lapin.

Chez l'homme, des phénomènes toxiques se manifestent dès qu'on élève un peu la dose du sel de pilocarpine injecté sous la peau; mais on ne connaît pas jusqu'ici de faits d'empoisonnement mortel. Il faudrait sans doute des doses considérables pour mettre la vie en danger.

M. Pitois [1] a essayé sur lui-même l'effet de doses un peu élevées de sels de pilocarpine. Il n'a pas pu aller au delà de 5 centigrammes en injection sous-cutanée. Sous l'influence de cette dose, il s'est trouvé dans un état de malaise extrême : sensation de distension cérébrale, état nauséeux et vomissements, faiblesse considérable, respiration parfois suspirieuse et entrecoupée, pouls très rapide

1. E. Pitois, *Jaborandi et pilocarpine,* Thèse inaugurale. Paris, 1879, n° 162, p. 16 et 17.

et presque imperceptible (après augmentation initiale de force), vue obscurcie, frissonnements, hébétude, puis sommeil lourd, paresse physique et intellectuelle pendant deux jours. M. Pitois avait déjà observé des effets analogues, quoique moins marqués, sous l'influence de doses de 35 milligrammes, et l'un de ses amis qui s'était prêté à des expériences du même genre n'avait pas pu supporter plus de 45 milligrammes ; aux phénomènes que nous venons d'indiquer il faut ajouter les suivants, qui s'étaient manifestés aussi chez les expérimentateurs : des coliques fort douloureuses, des épreintes rectales parfois intolérables et de la diarrhée.

On voit qu'il y aurait des inconvénients sérieux à dépasser, pour l'emploi thérapeutique, les doses sur lesquelles d'ailleurs un accord à peu près unanime n'a pas tardé à se faire. Il faut éviter autant que possible de provoquer des accidents gastro-intestinaux et des troubles cardiaques ; et, pour cela, il ne faut pas, à moins qu'on ne poursuive un but spécial, prescrire au delà de 2 centigrammes de sel de pilocarpine en injection hypodermique, surtout si l'on fait usage du chlorhydrate.

— Les sels solubles de pilocarpine produisent-ils des troubles physiologiques particuliers chez les animaux invertébrés ?

J'ai injecté 2 à 3 centigrammes de chlorhydrate de pilocarpine, en solution aqueuse formant quatre ou cinq gouttes de liquide, dans la cavité viscérale de deux escargots (*H. pomatia*) de forte taille, en introduisant la canule de la seringue de Pravaz au travers du pied de ces

animaux. Les escargots se sont retirés dans leur coquille; il y a eu issue d'un peu de sang par la ponction et sécrétion d'une certaine quantité de mucus (mais pas en plus grande abondance que sous l'influence d'une injection d'eau pure). On a constaté quelques mouvements sur place lorsqu'on touchait le corps de ces animaux ainsi revenus sur eux-mêmes; mais ces mouvements ne paraissaient pas avoir le moindre caractère convulsif. Le lendemain, les deux escargots étaient dans l'état normal et avaient repris la liberté de leurs allures.

Une expérience du même genre a été faite sur des écrevisses. L'injection du sel de pilocarpine, à la même dose, était pratiquée dans l'intervalle de deux anneaux de l'abdomen. Il y a eu un peu d'affaissement des écrevisses pendant deux ou trois heures : elles ont ensuite recouvré toute leur vivacité.

TROISIÈME LEÇON

DU JABORANDI

(Suite.)

Recherches sur le mécanisme de l'action physiologique du jaborandi et de la pilocarpine : — glandes salivaires ; — glandes sudoripares ; — appareil d'innervation de ces diverses glandes ; — pancréas, foie, cœur, iris. — Antagonisme réciproque de la pilocarpine et de l'atropine. — Application des données de l'expérimentation à la thérapeutique.

Il ne peut pas nous suffire de connaître les effets du jaborandi et de la pilocarpine sur l'homme et les animaux. Le but que nous nous proposons, ainsi que je l'ai indiqué, ne saurait être atteint, si nous ne cherchions pas à nous former une idée aussi juste que possible du mécanisme de l'action physiologique du jaborandi et de la pilocarpine.

Nous avons vu que les effets produits par ces substances sont de plusieurs sortes. Elles agissent d'une façon très puissante sur les sécrétions ; elles modifient la circulation, la température; elles déterminent, appliquées sur l'œil même, un myosis très prononcé, etc. L'action du jaborandi et celle de la pilocarpine sont, d'une façon générale, assez semblables l'une à l'autre, sous ces divers

rapports, pour que je ne sois pas tenu à examiner séparément et successivement le mode d'influence de ces deux substances. Lorsque je parlerai d'une seule d'entre elles, ce que j'en dirai s'appliquera en général à l'une et à l'autre.

Comme point de départ pour l'étude du mécanisme de l'action physiologique du jaborandi et de la pilocarpine, nous examinerons les effets produits par le jaborandi sur les sécrétions, et nous nous occuperons avant tout de celles de ces sécrétions qui sont le plus exagérées, c'est-à-dire de la sécrétion salivaire et de la sécrétion sudorale.

Examinons d'abord l'action du jaborandi sur les glandes salivaires, et en particulier sur la glande sous-maxillaire. Nous nous attachons de préférence à ce qui concerne cette glande, parce que sa structure, la provenance et la disposition des éléments nerveux qu'elle reçoit, leur influence sur ses vaisseaux et sur son fonctionnement lui-même, ont donné lieu à des travaux plus fructueux que ceux qui ont eu les autres glandes pour objet. Nous possédons ainsi plus d'éléments de discussion pour cette glande salivaire que pour la glande sublinguale et pour la glande parotide.

Nous examinerons d'ailleurs ensuite si ce que nous aurons appris touchant le mécanisme de l'action du jaborandi sur la glande sous-maxillaire s'applique aux autres glandes salivaires.

Lorsqu'on cherche par quel mécanisme le jaborandi provoque une exagération de la sécrétion de la glande

sous-maxillaire, on se trouve en présence de deux hypothèses qui peuvent, l'une ou l'autre, rendre compte de cet effet.

1° Ou bien le jaborandi agit directement sur les cellules propres de la glande;

2° Ou bien il agit sur le travail sécrétoire de la glande, d'une façon indirecte, par l'intermédiaire du système nerveux.

Voyons laquelle de ces deux hypothèses répond le mieux aux faits.

La première hypothèse a été émise par M. Gubler. D'après lui, certains principes du jaborandi, éliminés par les glandes salivaires, exciteraient les cellules propres de ces glandes, lors de leur passage au travers de ces éléments anatomiques. Cette excitation produirait, comme phénomène connexe, une irritation des extrémités périphériques des nerfs centripètes qui se distribuent au tissu glandulaire. Cette dernière irritation, agissant par voie réflexe, déterminerait la dilatation des vaisseaux glandulaires, et par conséquent un afflux plus considérable de sang. Et l'afflux de sang, fournissant des matériaux plus abondants au travail sécrétoire de la glande, favoriserait à son tour l'hypersécrétion salivaire.

Sans contredit, cette théorie est scientifiquement conçue, et, considérée en elle-même, elle est très satisfaisante. On peut ajouter aujourd'hui, à l'appui de cette théorie, que la pilocarpine, d'après des recherches récentes, se trouverait dans les produits sécrétés, c'est-à-dire dans la salive et dans la sueur. Il est vrai que M. E. Hardy avait fait, en 1875, l'analyse de la salive sous-maxillaire recueillie dans une de nos expériences

sur le jaborandi, et qu'il n'avait pu y trouver aucune trace d'alcaloïde. M. E. Hardy avait fait le même travail pour la bile : dans ce cas, le résultat avait été, sinon négatif, au moins douteux. Depuis lors, la présence de la pilocarpine dans la salive de l'homme et dans la sueur de l'homme et du cheval a été signalée par M. Limousin[1]. Les conditions de recherche étaient du reste relativement favorables, car il s'agissait de cas dans lesquels c'était de la pilocarpine, sous forme de sel soluble, qui avait été absorbée, et non de l'infusion de jaborandi, comme dans le cas où M. E. Hardy avait fait des essais. Disons toutefois que M. Limousin ne s'est fondé, pour admettre l'existence de la pilocarpine dans ces produits de sécrétion, que sur les résultats obtenus à l'aide du réactif de Winckler[2] : pour que le fait fût mis hors de

1. Citation de M. Gillet de Grandmont, *loc. cit.*, p. 533 et 538.

2. La recherche de la pilocarpine dans la salive parotidienne et dans la salive sous-maxillaire, recueillies sur un chien curarisé et soumis à l'action de cet alcaloïde, a été faite dans mon laboratoire, au moyen du réactif de Winckler, par M. Mourrut, et le résultat ne confirme pas celui qu'avait obtenu M. Limousin. Sur ce chien, opéré par M. Bochefontaine, j'ai faradisé l'intérieur de la caisse du tympan, avant toute injection de pilocarpine. La salive qui s'est écoulée en abondance par les tubes placés dans le canal de Wharton et celui de Sténon du côté droit, a été étendue d'un volume égal d'eau distillée, puis filtrée. La salive sous-maxillaire traitée par le réactif de Winckler reste limpide ; il se forme un précipité blanc laiteux, assez abondant, dans la salive parotidienne. On injecte ensuite, sous la peau de la région inguinale droite, 5 centigrammes de nitrate de pilocarpine dans 60 centigrammes d'eau distillée. On recueille les salives qui coulent abondamment et on les traite de la même façon. Aucun précipité dans la salive sous-maxillaire par le réactif de Winckler ; précipité, comme auparavant, dans la salive parotidienne. Rien dans l'urine.

On injecte de nouveau 5 centigrammes de nitrate de pilocarpine sous la peau, lorsque les écoulements salivaires tendent à s'arrêter. Nouveau ptyalisme. Essai des salives par le réactif de Winckler : rien dans la salive sous-maxillaire ; précipité dans la salive parotidienne. Ce précipité n'est pas plus abondant que celui auquel donnait lieu l'addition du même réactif avant les injections hypodermiques de nitrate de pilocarpine. L'acide acétique ne produit pas un précipité analogue dans la salive parotidienne.

M. Mourrut a constaté que le réactif de Winckler ne peut guère déceler

doute, il faudrait extraire de la salive et de la sueur une substance déterminant chez les animaux les effets caractéristiques de l'alcaloïde du jaborandi.

Malgré tout ce qu'on peut dire en faveur de l'hypothèse proposée par M. Gubler, je ne crois pas qu'elle doive être adoptée. Il est des résultats expérimentaux qui autorisent en effet à penser que ce n'est pas sur les cellules mêmes des glandes que s'exerce l'influence de la pilocarpine. Ces résultats ont été obtenus en prenant pour point de départ les expériences de M. Heidenhain.

Pour que l'on puisse bien apprécier la portée des expériences de M. Heidenhain et la valeur de l'argument qu'elles m'ont fourni, je rappellerai, en quelques mots, le mode d'innervation de la glande sous-maxillaire.

Cette glande reçoit des filets nerveux qui proviennent de deux sources différentes :

1° Certains de ces filets naissent du bulbe rachidien ou de la protubérance annulaire : ce sont les filets qui viennent de la corde du tympan. La corde du tympan s'accole à une branche du trijumeau, le nerf lingual, de manière à former avec lui un tronc unique, d'où part un filet qui suit, chez le chien, un trajet récurrent, et se rend à la glande sous-maxillaire. La corde du tympan naît-elle en même temps que le nerf facial, du noyau

au-delà de cinq centièmes de milligramme de pilocarpine dans un gramme d'eau distillée. J'ajoute qu'il est réellement difficile, à l'aide de réactifs, même aussi sensibles que celui-ci, de s'assurer immédiatement s'il y a, oui ou non, élimination de pilocarpine par la salive; car, en supposant qu'il y ait une élimination de cette sorte, la pilocarpine contenue dans le fluide salivaire, à la suite d'une injection hypodermique de quelques centigrammes d'un sel de cet alcaloïde, serait vraisemblablement en proportion inférieure à celle que les réactifs peuvent faire reconnaître. Il serait donc nécessaire de ramener préalablement les substances salines contenues dans l'urine à un état de forte concentration.

d'origine de ce nerf, comme la plupart des anatomistes et des physiologistes l'admettent aujourd'hui? Des recherches récentes m'ont conduit à penser, avec M. Schiff, que la corde du tympan émane, en réalité, du noyau d'origine du nerf trijumeau. Seulement, je ne saurais admettre le trajet qu'il fait suivre aux fibres qui, suivant lui, partiraient de la branche maxillaire supérieure pour aller rejoindre le nerf facial au niveau du ganglion géniculé.

2° Les autres filets nerveux de la glande sous-maxillaire viennent du grand sympathique et sont fournis par le ganglion cervical supérieur : la plupart d'entre eux sont amenés à ce ganglion par le cordon sympathique cervical.

On voit qu'il est facile d'agir sur les nerfs qui se rendent à la glande sous-maxillaire, de les couper ou de les exciter. On peut sectionner les fibres nerveuses fournies à la glande par la corde du tympan, soit en agissant sur la corde du tympan elle-même, dans la caisse du tympan, par le procédé de Cl. Bernard, soit en coupant le nerf lingual entre le point où il reçoit l'anastomose de la corde et celui d'où se détache le filet destiné à la glande, soit enfin en coupant ce filet lui-même. Pour les fibres provenant du sympathique, on peut ou sectionner le cordon cervical au milieu du cou, ou bien, ce qui atteint plus sûrement tout cet ordre de fibres, exciser le ganglion cervical supérieur.

Si l'on veut exciter les nerfs encéphaliques destinés à la glande sous-maxillaire, on peut faradiser la corde du tympan dans la caisse tympanique, ou bien on peut agir de la même façon sur le nerf lingual uni à la corde, ou sur le filet glandulaire partant de ce nerf : lorsqu'on veut

exciter les fibres nerveuses sympathiques, on électrise soit le bout supérieur du cordon cervical coupé transversalement, soit les filets qui partent du ganglion cervical supérieur et se rendent à la glande, soit le ganglion cervical lui-même ; mais ce dernier procédé, plus laborieux que les autres, est inutile dans les cas ordinaires.

Je n'ai point parlé de la section ou de l'excitation de la corde du tympan, entre la base du rocher et le point où elle va s'unir au nerf lingual : il faut, pour atteindre la corde du tympan, dans cette partie de son trajet, une opération préalable assez difficile, et les résultats ne sont pas différents de ceux que l'on obtient par les autres moyens. C'est donc une vivisection que l'on doit réserver pour des recherches spéciales, dans lesquelles il est nécessaire d'agir bien isolément sur la corde du tympan.

Ces faits anatomiques rappelés, je reprends ma démonstration.

Ludwig avait vu que l'excitation du nerf lingual, au-dessus des filets qu'il fournit à la glande sous-maxillaire, produit une augmentation remarquable de la sécrétion de la salive. Cl. Bernard a confirmé cette observation, et il a montré que l'effet obtenu était dû à l'excitation, non pas des fibres du nerf lingual, mais de celles de la corde du tympan.

M. Schiff avait d'ailleurs déjà mis hors de doute l'influence de la corde du tympan sur la sécrétion salivaire. Dans un travail publié en 1851 sur la paralysie motrice de la langue, il disait : « Comme je le montrerai en détail, dans mon travail sur les nerfs du goût, en excitant la corde du tympan, on provoque l'accélération de

l'excrétion salivaire ; en détruisant ce nerf, on empêche cette accélération. »

D'autre part, Czermak avait fait voir que la faradisation des rameaux nerveux fournis à la glande sous-maxillaire par le grand sympathique arrête la sécrétion provoquée par l'excitation de la corde du tympan. Toutefois, cet arrêt n'a pas lieu dès le premier moment de l'électrisation. MM. Eckhard et Adrian ont montré, en effet, que pendant les premiers instants il y a, au contraire, accélération de l'écoulement salivaire. Il s'écoule ainsi plusieurs gouttes d'une salive plus épaisse, plus visqueuse, plus opalescente que celle qui sort de la glande sous l'influence de l'excitation du nerf lingual uni à la corde du tympan, et ce n'est qu'après cette courte période d'exagération sécrétoire que la sécrétion sous-maxillaire s'arrête [1].

M. Keuchel, dans un travail fait sous la direction de M. Bidder, a découvert un fait intéressant et que je dois vous rappeler aussi. C'est que le sulfate d'atropine abolit l'action qu'exerce la corde du tympan sur la glande sous-maxillaire : si bien que, sur un chien curarisé, soumis à la respiration artificielle, et empoisonné, en outre, par

1. M. Langley a constaté que, chez le chat, la salive qui s'écoule par le canal de Wharton, sous l'influence de la faradisation du cordon cervical du grand sympathique, est moins visqueuse que celle dont l'issue est provoquée par l'électrisation de la corde du tympan. J'ai vérifié l'exactitude de cette assertion. J'ajoute que l'écoulement salivaire est rapide et abondant tout d'abord lorsqu'on électrise le cordon cervical du sympathique ; mais il s'arrête au bout de peu de temps, d'une minute au plus, si l'on prolonge la faradisation.

L'électrisation simultanée des deux nerfs (corde du tympan et cordon cervical sympathique), faite soit sur le chat, soit sur le chien, a pour conséquence une excitation de la sécrétion salivaire. L'action inhibitoire des fibres nerveuses sympathiques ainsi faradisées, action due d'ailleurs, comme le dit très-justement M. Langley, non à une influence nerveuse d'arrêt, mais seulement à la constriction des vaisseaux de la glande sous-maxillaire, n'a pas la puissance qui serait nécessaire pour contrebalancer les effets excito-sécrétoires produits par la faradisation de la corde du tympan.

une faible dose de sulfate d'atropine, la faradisation du nerf lingual, uni à la corde du tympan, ne provoque plus le moindre écoulement de salive par le canal de Wharton. M. Heidenhain a constaté une autre particularité remarquable, en répétant cette expérience : c'est que la faradisation de la corde du tympan, qui ne provoque plus la moindre sialorrhée sous-maxillaire, exerce sur les vaisseaux de la glande la même action que dans l'état normal.

Les vaisseaux de cette glande se dilatent, la circulation y devient plus active; en un mot, toutes les modifications circulatoires que produit la faradisation de la corde du tympan dans la glande sous-maxillaire, ainsi que l'a découvert M. Cl. Bernard, se manifestent dans ces conditions comme chez un chien non empoisonné par l'atropine. Cette substance toxique paralyse donc le pouvoir excito-sécrétoire de la corde du tympan, en respectant son pouvoir vaso-dilatateur.

Enfin, M. Heidenhain a fait encore une observation importante. Après avoir reconnu que la corde du tympan n'a plus d'action sur la sécrétion de la glande sous-maxillaire chez un chien curarisé et atropinisé, il a soumis à la faradisation le bout supérieur du cordon cervical du grand sympathique, et il a vu que l'excitation de ce cordon détermine encore l'écoulement salivaire, comme chez un animal simplement curarisé [1].

On peut, avec M. Heidenhain, conclure de ce dernier

1. M. Langley a reconnu que l'atropine paralyse facilement les fibres excito-salivaires du sympathique chez le chat. Cela est exact, comme j'ai pu m'en convaincre; mais si la dose de sulfate d'atropine est très peu élevée, les fibres excito-sécrétoires de la corde du tympan sont seules paralysées.

résultat expérimental, que, si l'atropine abolit l'action qu'exerce à l'état normal, sous l'influence des excitations directes ou réflexes, la corde du tympan sur la glande sous-maxillaire, c'est en modifiant d'une certaine façon les extrémités périphériques des fibres glandulaires de ce rameau nerveux, mais non pas en annulant d'une manière plus ou moins durable la puissance sécrétoire des cellules qui tapissent l'intérieur des culs-de-sac des glandes sous-maxillaires. Autrement, la faradisation des filets sympathiques qui se rendent à la glande ne devrait plus, chez un animal atropinisé, produire d'exagération de la sécrétion salivaire. On comprend, au contraire, que le mode de terminaison des fibres nerveuses provenant du sympathique puisse être différent de celui des fibres émanées de la corde du tympan, et que, par suite, l'atropine exerce une action différente sur les extrémités terminales de ces deux sortes de fibres.

Les faits observés par M. Heidenhain au moyen de l'atropine prêtent un appui solide à l'opinion des physiologistes qui admettent des fibres nerveuses exerçant une influence directe sur les glandes : en tout cas, ces faits démontrent bien que l'écoulement de salive provoqué par la faradisation de la corde du tympan, chez un animal non atropinisé, n'est pas l'effet pur et simple de la dilatation vasculaire, produite en même temps.

Ces recherches de M. Heidenhain m'ont suggéré l'argument expérimental que j'ai opposé à l'hypothèse de M. Gubler et qui me paraît péremptoire. Il s'agit d'ailleurs d'une expérience dont j'ai déjà parlé dans la leçon précédente.

Sur un chien curarisé et soumis à la respiration artifi-

cielle, nous faisons pénétrer, dans le tissu cellulaire sous-cutané, un ou deux centigrammes de sulfate d'atropine. Lorsque les effets de l'atropinisation sont visibles, c'est-à-dire lorsque les pupilles sont extrêmement dilatées, nous injectons par une des veines crurales trente ou quarante grammes d'eau dans lesquels on a fait infuser deux ou trois grammes de feuilles pulvérisées de jaborandi. On a préalablement fixé à l'un des conduits de Wharton une canule destinée à l'écoulement de la salive sous-maxillaire. Or, ainsi que nous l'avons vu avec M. Carville et M. Bochefontaine, cette injection de jaborandi n'est pas suivie de l'issue d'une seule goutte de salive par la canule.

Cependant, comme nous venons de le dire, le sulfate d'atropine paraît avoir laissé intacte l'aptitude fonctionnelle des cellules propres de la glande sous-maxillaire. Si donc l'infusion du jaborandi n'exerce plus son action sialagogue ordinaire, c'est que le principe actif de cette substance n'excite pas directement les cellules glandulaires, comme le pensait M. Gubler, et ne provoque un travail sécrétoire exagéré que par l'intermédiaire de l'appareil d'innervation de cette glande.

La même conclusion peut être tirée d'expériences faites à l'aide du curare. On peut, en effet, au moyen de ce poison, obtenir un effet analogue à celui que détermine l'atropine. Pour arriver à ce résultat, il est nécessaire de soumettre l'animal (chien) à l'action d'une grande quantité de curare. Afin d'obtenir plus rapidement l'effet cherché, nous injectons chez un chien, par une veine fémorale, une solution filtrée de curare, contenant une assez grande quantité de ce poison pour anéantir, ou tout

au moins pour affaiblir à un degré extrême l'action du grand sympathique sur l'iris, sur les glandes salivaires, sur les vaisseaux. Ce degré de curarisation obtenu, nous injectons dans la même veine de l'animal, et encore vers le cœur, une forte infusion de feuilles de jaborandi. L'injection de jaborandi reste sans action sur les glandes salivaires. L'expérience suivante met ce fait hors de doute.

Exp. I. — 20 mars 1875. — Chien mâtiné, poids 13 kil. 500, engourdi avec 10 centigrammes de curare en injection sous-cutanée.

On met une canule dans le canal de Wharton, dans le canal de Sténon, dans le canal cholédoque, dans le canal pancréatique et dans l'uretère du côté droit.

On constate que, pendant trois minutes et demie, il s'écoule : par le canal de Wharton, 2 gouttes de liquide; par le canal de Sténon, rien; par le canal cholédoque, 1/2 centimètre cube; par le canal pancréatique, 2 gouttes; par l'uretère, 1/4 centimètre cube.

On injecte alors par la veine fémorale droite une infusion faite avec 3 grammes de feuilles de jaborandi. La salivation, l'écoulement de la bile se montrent bientôt, puis l'écoulement par le canal de Sténon et plus tard par le canal pancréatique.

On recueille pendant un quart d'heure le liquide qui s'écoule par chacune des canules, et on le mesure : canal de Wharton, 12 centimètres cubes; canal de Sténon, 8 centimètres cubes; canal cholédoque, 8 centimètres cubes; uretère, 3/4 centimètre cube; canal pancréatique, 2 centimètres cubes environ.

L'écoulement était bien plus abondant dans les premières minutes que plus tard.

Après avoir mesuré ces liquides, on met à découvert chacun des nerfs vago-sympathiques, puis on introduit une aiguille index dans le thorax, au travers d'un espace intercostal, de façon à la mettre en contact avec le cœur.

Il est alors 3 heures 29 minutes. A partir de ce moment jusqu'à 4 heures 45 minutes, on injecte 15 centigrammes de curare sous la peau, en tout 25 centigrammes de curare. Les pupilles et le cœur sont modifiés quand on faradise le pneumo-gastrique.

A 4 heures 55, on injecte dans la veine fémorale 5 centigrammes de curare étendus dans environ 20 grammes d'eau.

On faradise les nerfs vago-sympathiques en avant et en arrière de la ligature que l'on a placée, en la serrant, sur ces nerfs. Les pupilles ne changent pas ; les battements du cœur ne sont pas modifiés.

On injecte dans la veine fémorale, vers le cœur, 30 grammes environ d'infusion aqueuse de 6 grammes de jaborandi.

L'écoulement des liquides par les conduits des diverses glandes n'est pas augmenté. On recueille, en effet, ces liquides pendant plus de trois minutes et demie, et on voit que la quantité de chaque liquide recueilli ne dépasse pas la quantité du même liquide recueillie pendant trois minutes et demie au commencement de l'expérience.

On voit que, chez un animal très fortement curarisé, le jaborandi n'exerce plus son influence excito-sécrétoire ordinaire. Or le curare n'agit vraisemblablement, dans ces conditions, ni sur les cellules propres de la glande sous-maxillaire, dont les aptitudes fonctionnelles doivent rester intactes, ni sur les fibres de la corde du tympan et des filets nouveaux sympathiques, mais sur les extrémités terminales de ces fibres. Du moins il semble que nous soyons en droit de raisonner ainsi, en nous fondant sur ce qui a lieu pour les nerfs et les muscles à fibres striées, sous l'influence de doses moindres de curare.

Par conséquent, on est entraîné, ici encore, à conclure que le principe actif du jaborandi ne produit pas la salivation en excitant directement les cellules propres de la glande sous-maxillaire et que son influence s'exerce sur l'appareil d'innervation de cette glande.

Mais sur quelles parties de cet appareil porte l'influence du principe actif du jaborandi? Est-ce sur les fibres nerveuses destinées à la glande? Est-ce sur le foyer d'origine et d'incitation de ces fibres?

Les expériences qui ont été faites, à mon instigation, dans mon laboratoire, par MM. Carville et Bochefontaine,

ont prouvé nettement que les centres nerveux sont hors de cause ou du moins que leur médiation n'est pas nécessaire. Ces expérimentateurs ont fait voir, en effet, que les effets des injections intra-veineuses d'infusion de jaborandi sont les mêmes lorsque les nerfs destinés à la glande sous-maxillaire sont intacts, ou après la section : 1° du lingual uni à la corde du tympan ; 2° du nerf vague au milieu du cou ; et 3° des filets glandulaires du sympathique ou après l'excision du ganglion cervical supérieur. Voici une des expériences qu'ils ont faites :

Exp. II. — 17 décembre 1874. — Chien curarisé, respiration artificielle ; une canule est placée dans chacun des conduits de Wharton.

Le nerf lingual gauche est coupé au-dessus de ses filets glandulaires.

Le ganglion cervical supérieur et le nerf pneumogastrique sont réséqués du côté gauche, au ras de la base du crâne.

On essaye, par la faradisation du bout périphérique du nerf lingual gauche, de provoquer la sécrétion salivaire. — Cette excitation amène immédiatement l'écoulement, par la canule du côté gauche, de grosses gouttes de salive épaisse et opaline.

La faradisation de la peau de la région sous-maxillaire droite amène le même résultat par la canule droite.

S'étant ainsi assuré du fonctionnement des deux glandes sous-maxillaires, on pousse dans la veine crurale droite une injection de 30 grammes d'eau (infusion de 2 grammes de feuilles de jaborandi).

Aussitôt la sécrétion salivaire se déclare avec une telle abondance par les deux canules qu'en cinq minutes on recueille 6 centimètres cubes de salive par chaque canule.

La sécrétion n'est pas plus abondante d'un côté que de l'autre.

La salive est assez claire, assez limpide et moins opaline à la fin qu'au commencement.

Une injection sous-cutanée de 0 gr. 10 de sulfate d'atropine arrête au bout de cinq minutes la sécrétion salivaire.

Ces résultats sont incontestables : je les ai montrés maintes et maintes fois dans mes leçons pratiques. Ils

ont été vérifiés par tous les physiologistes qui se sont occupés de cette question.

On peut en conclure que l'action sialagogue du jaborandi ne se produit pas non plus par une stimulation du centre salivaire intra-bulbaire, découvert par Cl. Bernard; mais qu'elle a lieu par une excitation des fibres nerveuses qui se distribuent à la glande.

Nous sommes ainsi conduits à admettre que c'est sur les fibres nerveuses destinées aux glandes sous-maxillaires que le jaborandi exerce son influence. Nous pouvons même ne pas nous en tenir là. Il est probable, en effet, que l'action du jaborandi porte sur la corde du tympan; non pas sur les fibres de ce rameau nerveux, dans leur trajet des centres nerveux à la glande sous-maxillaire, mais uniquement sur leurs extrémités périphériques, ou, pour préciser encore davantage, sur la substance unissante, quelle qu'elle soit, qui met ces extrémités en relation intime avec les cellules propres de la glande. S'il en était autrement, comprendrait-on pourquoi le jaborandi n'agit plus comme sialagogue sur les animaux atropinisés?

Nous avons vu que l'atropine laisse intact le pouvoir excito-sécréteur des fibres nerveuses sympathiques qui se rendent à la glande; par conséquent, si le jaborandi agissait sur les fibres nerveuses elles-mêmes, ne devrait-il pas déterminer encore du ptyalisme, chez un animal atropinisé? Peut-on admettre que les fibres nerveuses du système sympathique sont assez différentes de celles de la corde du tympan pour qu'une substance toxique puisse agir sur les unes et respecter les autres? Cela serait acceptable, à la rigueur, si toutes les fibres ner-

veuses sympathiques de la glande sous-maxillaire étaient des fibres de Remak, car toutes ou presque toutes les fibres de la corde du tympan sont des fibres à myéline. Mais il n'en est rien : un certain nombre des fibres des filets sympathiques de la glande sont aussi pourvues d'une gaîne de myéline, et, suivant toute vraisemblance, ces fibres-là sont semblables comme disposition moléculaire, comme composition chimique, comme fonctionnement, aux fibres nerveuses de la corde du tympan. Pourquoi ne seraient-elles pas modifiées par le jaborandi comme celles de la corde du tympan, si l'influence de cet agent s'exerçait sur les fibres nerveuses elles-mêmes ?

Si l'on voulait prétendre, malgré les similitudes que je viens de rappeler, que les fibres sympathiques sont, par leur *nature*, assez différentes des fibres de la corde pour n'être pas influencées par le jaborandi, alors que celles-ci le sont à un si haut degré dans les conditions ordinaires, on serait donc obligé d'admettre aussi une différence tout aussi considérable entre les fibres nerveuses glandulaires de la corde du tympan et ses fibres vaso-dilatatrices, puisque nous voyons que l'atropine agit sur les premières et n'agit pas sur les autres. On serait conduit ainsi, en étendant ce genre de remarques, à considérer les diverses fibres nerveuses coopérant à des actes fonctionnels différents et faisant partie d'un même tronc nerveux, comme étant dissemblables dans leur nature même, puisque les unes sont paralysées par tel poison qui épargne les autres. Mais tous les faits physiologiques ne paraissent-ils pas concourir à montrer, au contraire, que les fibres nerveuses sont toutes semblables les unes aux autres, du moins dans une certaine

mesure, lorsqu'on les envisage du point de vue de leur résistance à tels ou tels agents?

Si cette vue de physiologie générale est exacte, comme je le crois, on n'hésitera pas à admettre avec moi que les matières toxiques qui paralysent les nerfs, lorsqu'elles n'agissent ni sur les centres nerveux, ni sur les éléments anatomiques auxquels se rendent ces nerfs, exercent probablement leur influence, non sur les fibres nerveuses elles-mêmes, mais, comme je le disais tout à l'heure, sur la substance qui établit la connexion entre ces éléments anatomiques et les fibres nerveuses. Cette substance intermédiaire, unissante, qui est encore une des inconnues de nos problèmes physiologiques, est sans doute différente, à des degrés divers, suivant les éléments innervés par ces fibres nerveuses, ou suivant la structure même de ces fibres; et l'on peut s'expliquer par conséquent comment un agent toxique, le curare, peut influencer la substance qui met en communication les fibres nerveuses motrices de la vie animale et les faisceaux musculaires, en respectant jusqu'à un certain point celle qui existe entre les fibres nerveuses sympathiques et les éléments musculaires de la vie organique; comment un autre agent toxique, l'atropine, peut modifier la substance unissante qui met en relation les fibres nerveuses glandulaires de la corde du tympan avec les cellules sécrétantes de la glande sous-maxillaire, et laisser plus ou moins intacte la substance intermédiaire à ces mêmes cellules et aux fibres nervo-glandulaires sympathiques.

Ceci dit, il ne reste plus qu'à conclure. Le jaborandi n'agit donc vraisemblablement ni sur le centre nerveux

encéphalique de la glande sous-maxillaire, ni sur les fibres elles-mêmes des filets nerveux qui se rendent à la glande, ni sur les cellules propres des culs-de-sac de cet organe : l'action du jaborandi porte sans doute sur la substance unissante qui met en relation les fibres nerveuses et les cellules sécrétantes. Comme cette action est empêchée ou arrêtée par l'atropine qui rend impossible pour un certain temps le fonctionnement des fibres glandulaires de la corde du tympan, en respectant plus ou moins complètement celui des fibres glandulaires des filets nerveux sympathiques, on est autorisé à admettre que le jaborandi agit en excitant le substance par l'intermédiaire de laquelle s'établit la connexion anatomo-physiologique entre les fibres de la corde du tympan et les cellules propres de la glande sous-maxillaire.

M. Langley[1] a cherché à déterminer quelle est l'influence exercée par l'excitation électrique de la corde du tympan sur la glande sous-maxillaire mise en suractivité sécrétoire par le nitrate de pilocarpine. Il a constaté que cette excitation produit une augmentation de l'abondance de l'écoulement salivaire, à quelque moment de l'expérience que ce soit : mais son effet ne s'additionne pas avec celui de la pilocarpine ; la rapidité du flux de salive ne monte, dans ces conditions, qu'au degré qu'elle aurait atteint par l'action seule de la faradisation de la corde du tympan ; elle ne dépasse jamais ce degré.

Quant à la faradisation du grand sympathique, elle diminue, d'après M. Langley, l'abondance de l'écoule-

1. *Loc. cit.*, p. 44.

ment provoqué par la pilocarpine; mais il n'a jamais vu l'écoulement s'arrêter sous cette influence.

Mes expériences m'ont conduit aux mêmes résultats.

M. Langley a vu en outre que, chez un animal soumis à l'action de la pilocarpine, la période de la sécrétion latente, c'est-à-dire celle qui s'écoule depuis l'injection intra-veineuse du sel de pilocarpine jusqu'à l'issue de la salive par le canal excréteur, varie suivant la quantité de substance injectée, tout comme elle varie aussi, dans les cas de faradisation de la corde du tympan, suivant que ce rameau nerveux est plus ou moins fortement excité.

Il a constaté encore que, si l'on a fait plusieurs injections de faibles doses de pilocarpine à de courts intervalles, l'écoulement de salive, d'abord très rapide, finit par devenir très lent, et que, dans ces conditions, l'électrisation de la corde du tympan, même à l'aide de forts courants, n'a plus que très peu d'influence sur cet écoulement.

— Les nerfs de la glande sublinguale émanent aussi de la corde du tympan et du ganglion cervical supérieur; aussi n'avons-nous rien de particulier à dire du mécanisme de l'action physiologique du jaborandi et de la pilocarpine sur cette glande, car le mécanisme est le même que pour la glande sous-maxillaire.

— Quant à la glande parotide, son mode d'innervation n'est complètement connu que depuis peu d'années. Cl. Bernard et M. Schiff avaient montré que les filets nerveux excito-sécréteurs de cette glande lui sont fournis

par le nerf auriculo-temporal, lequel est constitué par une anastomose du nerf facial et du nerf trijumeau. D'autre part, ils avaient reconnu que les fibres de ces filets nerveux proviennent, non du trijumeau, mais du petit nerf pétreux superficiel, rameau nerveux qui, comme on le sait, se détache du nerf facial dans la partie supérieure de son trajet au travers du rocher. On avait cru tout d'abord que les filets dont il s'agit prenaient naissance en même temps que le nerf facial, dans le foyer d'origine intra-bulbaire de ce nerf ; on les considérait, en d'autres termes, comme issus du nerf facial, et c'est même ainsi qu'ils sont décrits dans la plupart des traités actuels d'anatomie et de physiologie. C'est là une erreur : en réalité, ces nerfs proviennent du glosso-pharyngien, ou, pour mieux dire, du rameau de Jacobson. Une des divisions de ce rameau, le nerf pétreux profond et externe, traverse la caisse du tympan, va s'unir au petit nerf pétreux superficiel, se rend avec lui au ganglion otique, puis fournit au nerf temporal superficiel des fibres qui concourent à former le nerf auriculo-temporal et finalement les filets nerveux de la glande parotide. C'est M. Loeb qui, en 1869, a bien démêlé ce trajet assez compliqué des nerfs de la glande parotide ; mais c'est M. Heidenhain qui a démontré expérimentalement l'exactitude de cette détermination anatomique, en faisant voir que la faradisation directe du rameau de Jacobson provoque un abondant écoulement de salive parotidienne. J'ai confirmé récemment ce résultat expérimental ; j'ai montré de plus qu'on peut atteindre facilement le nerf excito-sécréteur de la parotide, du moins pour l'électriser, dans la caisse du tym-

pan. Il suffit d'introduire un excitateur métallique dans la caisse du tympan par un des conduits auditifs externes, en traversant la membrane du tympan, d'appliquer l'autre excitateur sur un point quelconque du corps, et de faire passer un courant faradique d'une certaine intensité par ces excitateurs, pour déterminer une active sécrétion dans la glande parotide du même côté[1]. On provoque d'ailleurs, en même temps, un travail sécrétoire tout aussi énergique dans la glande sous-maxillaire, puisque l'on électrise à la fois, dans la caisse tympanique, la corde du tympan et le filet pétreux profond et externe provenant du rameau de Jacobson[2].

On peut donc maintenant répéter, pour la glande parotide, les expériences à l'aide desquelles on a étudié le mécanisme de l'action physiologique du jaborandi et de la pilocarpine sur la glande sous-maxillaire[3].

— Le jaborandi et la pilocarpine ont sur les glandes sudoripares une action qui ressemble tellement à celle

1. Pour obtenir le maximum des effets sécrétoires, il y a une certaine direction à donner à l'excitateur introduit dans la caisse du tympan.

2. Il est facile de se convaincre que l'écoulement salivaire ainsi obtenu est le résultat de l'excitation des nerfs glandulaires, et non la conséquence de la vive douleur produite par la faradisation de la caisse du tympan. Il suffit de comparer cet écoulement à celui que l'on provoque, en faradisant d'autres points du corps, ou des nerfs très-sensibles, des branches du nerf trijumeau, par exemple : il suffit encore, pour ce qui concerne la glande parotide, de placer un tube métallique dans chacun des deux conduits de Sténon, avant d'électriser l'intérieur d'une des caisses du tympan. On verra que, pendant la faradisation de cette caisse, la glande parotide du côté correspondant sécrète abondamment, tandis que l'écoulement salivaire est très faible, souvent même nul, par l'autre tube métallique.

3. Chez le mouton et chez le lapin, comme l'a vu M. Von Wittich, la faradisation du cordon cervical du sympathique provoque la sécrétion de la glande parotide. Chez le chien, cet effet ne s'observe qu'exceptionnellement.

que ces substances exercent sur les glandes salivaires, qu'on est tout naturellement entraîné à chercher si le mécanisme de cette action n'est pas le même dans les deux cas.

Nous ne connaissons encore que bien imparfaitement la terminaison des nerfs des glandes sudoripares. La première indication qui nous ait été donnée sur ce sujet est due à M. Langerhans, qui a vu des fibrilles nerveuses, dépourvues de myéline, pénétrer dans les glandes sudoripares et jusque dans les intervalles des cellules de ces glandes.

Récemment, M. Coÿne a fait quelques recherches sur ce sujet, et les résultats qu'il a obtenus sont, sous plusieurs rapports, confirmatifs de ceux que M. Langerhans a publiés. Chez le chat, M. Coÿne[1] a trouvé que les glandes sudoripares des pulpes digitales sont très richement innervées. De nombreuses fibres nerveuses se détachent des filets nerveux voisins des glandes pour se rendre à ces organes. Avant d'y pénétrer, celles de ces fibres qui ont une gaine de myéline se dépouillent de cette gaine et se réduisent au filament axile : on les suit jusqu'à la paroi du tubule glandulaire ; elles s'y introduisent évidemment; mais M. Coÿne n'a pas pu les retrouver au delà de la paroi du tubule et constater leur mode de relation avec les cellules de la glande. Il a reconnu l'existence de cellules nerveuses, situées sur le trajet de ces fibres nerveuses, près des points où elles entrent dans la glande : j'ai pu examiner les préparations de M. Coÿne, et il m'a paru qu'il s'agissait bien de cellules nerveuses.

1. *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 1878.

Ce sont là des recherches à poursuivre. On arrivera certainement, avec les progrès de la technique relative aux investigations microscopiques, à voir nettement de quelle manière les extrémités terminales des fibres nerveuses qui pénètrent dans les glandes sudoripares entrent en connexion avec les cellules propres de ces organes. Telles qu'elles sont, les données anatomiques que nous possédons aujourd'hui nous montrent que ces glandes sont mises en rapport avec les centres nerveux par de nombreuses fibres nerveuses. On pouvait d'ailleurs présumer qu'il en était ainsi, car si ces relations n'existaient pas, on ne pourrait pas comprendre le mécanisme des modifications de la sécrétion sudorale, qui se produisent sous l'influence des variations de la température du milieu extérieur.

On ne pourrait pas non plus se rendre compte de l'action exercée par certaines affections du système nerveux sur le travail fonctionnel des glandes sudoripares.

On sait que la sécrétion de la sueur augmente lorsque la température extérieure s'élève; c'est un des processus physiologiques qui servent de régulateurs thermiques. Il y a évaporation d'une plus grande quantité de liquide à la surface de la peau, et, par conséquent, emprunt d'une quantité plus considérable de chaleur au tégument cutané. Les pertes de calorique qui se font par suite de cette évaporation s'accroissent donc dans ces conditions; et c'est là un des moyens à l'aide desquels l'organisme de l'homme maintient à un degré à peu près fixe sa température propre, même dans un milieu atmosphérique plus chaud que lui. Cette suractivité de la sécrétion

sudorale, qui se montre si rapidement lorsque la température ambiante s'élève, ne peut s'expliquer que si on la considère comme le résultat d'une action réflexe sécrétoire, provoquée par l'impression que la chaleur du milieu extérieur détermine sur la peau. Cette impression est transportée par les nerfs centripètes aux centres nerveux sudoraux (ganglionnaires et cérébro-spinaux); elle y donne naissance à un acte de réflectivité, à une excitation qui est transmise par des nerfs centrifuges aux glandes sudoripares. Il faut, de toute nécessité, que ces nerfs entrent en relation avec les éléments propres de ces glandes, pour qu'une suractivité sécrétoire puisse s'y produire aussi rapidement, sous l'influence d'une impression faite sur la peau.

Je pourrais rappeler aussi que M. Brown-Sequard communiquait, il y a longtemps, à la Société de biologie, l'observation qu'il avait faite de sueurs de la face, provoquées presque instantanément par des impressions vives, portant sur les nerfs du goût (21 juillet 1849).

Des expériences bien connues démontrent d'ailleurs, de la façon la plus nette, l'influence du système nerveux sur les glandes sudoripares. Je fais allusion aux expériences de Dupuy (d'Alfort). Ce physiologiste, après l'extirpation des ganglions gutturaux, c'est-à-dire des ganglions cervicaux supérieurs, sur des chevaux, constata que la nuque et diverses parties de la tête se couvraient d'une sueur abondante. Cl. Bernard a confirmé ces résultats; il les a vus se produire après la section du cordon cervical au milieu du cou, chez les solipèdes, et il a reconnu qu'on pouvait faire cesser l'hypercrinie sudorale ainsi provoquée, en élec-

trisant le bout supérieur du cordon cervical coupé[1].

J'ai voulu répéter, avec MM. Raymond et Bochefontaine, les expériences de Dupuy et celles de Cl. Bernard, surtout celles de Cl. Bernard, qui sont, à certains égards, les plus démonstratives. La section du cordon vago-sympathique du cheval, faite au milieu du cou, détermine bien nettement les effets que nous venons de rappeler. En même temps que se produit, du côté correspondant, une congestion très considérable de la conjonctive oculaire, de la membrane muqueuse de la narine et de celle des lèvres, ainsi qu'une élévation de température de la peau de la face et de la tête, on voit le poil de la joue, du front, du cou, se mouiller de sueur du même côté. Quant à la faradisation du bout supérieur du cordon nerveux coupé, elle ne produit pas un arrêt de la sudation aussi complet qu'on aurait pu s'y attendre, d'après ce qu'en dit Cl. Bernard. Parfois, le résultat est nul ou à peu près; nous avons vu, dans d'autres cas, pendant la faradisation, la peau, qu'on avait essuyée avec soin auparavant, ne se recouvrir de sueur que très lentement, tandis que la sueur reparaissait plus rapidement lorsqu'on ne soumettait le bout supérieur du cordon vago-sympathique à aucune excitation. Il en a été de même lorsque les excitateurs de l'appareil d'induction ont été posés sur le ganglion guttural. Et cependant, par l'électrisation, soit du cordon vago-sympathique, soit du ganglion cervical supérieur, les effets vaso-constricteurs étaient des plus remarquables; la conjonctive oculaire et particulièrement la membrane clignotante, qui

1. Cl. Bernard. *Liquides de l'organisme*. 1859; II, 183 et suiv.

étaient devenues si rouges sous l'influence de la section du cordon nerveux, devenaient à peu près exsangues.

Ces expériences nous ont conduits, M. Raymond et moi, à conclure que vraisemblablement le cordon vago-sympathique du cheval ne contient qu'un petit nombre de fibres nerveuses excito-sudorales destinées à la face (c'était la face sur laquelle nous examinions surtout les effets sudoraux produits) : il nous a paru présumable que la plupart de ces fibres devaient ou bien se trouver dans les filaments nerveux qui accompagnent l'artère vertébrale dans son trajet au travers des apophyses transverses des vertèbres cervicales et qui émanent principalement du ganglion thoracique supérieur, ou bien se détacher de l'isthme de l'encéphale avec les nerfs crâniens eux-mêmes (facial, trijumeau).

La sueur observée sur le côté correspondant de la tête et du cou d'un cheval, lorsqu'on a coupé, sur cet animal, un des cordons vago-sympathiques, dans la région du cou, est probablement le résultat de l'augmentation de la quantité de sang qui passe par les capillaires de la face, dans ces conditions, et de la vivacité plus grande qu'acquièrent en même temps toutes les propriétés de la substance organisée, figurée ou non, qui constitue les différents tissus de la face : peut-être se produit-il, en outre, une action réflexe sudorale, provoquée par la sensation résultant de cette congestion. Quant à la diminution de l'effet, sous l'influence de la faradisation de ce cordon, on peut l'attribuer au resserrement des vaisseaux, d'où résulte une irrigation sanguine bien moins profuse des glandes, et par suite une sécrétion moins abondante.

Les recherches entreprises dans ces dernières années sur des chats ont donné des résultats bien plus nets. J'ai déjà dit quelques mots de ces expériences dans la précédente leçon et j'ai rappelé que, d'après les expériences de MM. Ostrumoff, Luchsinger et Kendall, Nawrocki, etc., la section d'un nerf sciatique empêche les actions réflexes excito-sudorales généralisées de se produire dans les pulpes digitales du membre postérieur correspondant, tandis que la faradisation du bout périphérique de ce nerf provoque une abondante sudation sur ces pulpes, si toutefois l'expérience est faite sur des chats suant facilement. De même, la section du plexus brachial empêche toute sécrétion sudorale réflexe de se manifester sur les pulpes du membre antérieur correspondant.

Ce n'est pas tout : les expérimentateurs précités nous ont fait connaître la provenance des nerfs sudoraux des membres et nous ont indiqué leur trajet. En effet, ils ont vu, pour les membres antérieurs (Nawrocki, Luchsinger), que l'excision du ganglion thoracique supérieur, ou des filets nerveux qui unissent ce ganglion du grand sympathique au plexus brachial, abolit aussi toute sorte d'actions sudorales réflexes dans le membre antérieur correspondant, bien que les nerfs du plexus brachial eux-mêmes n'aient aucunement souffert dans leur continuité. D'autre part, ils ont constaté, pour les membres postérieurs (Ostrumoff, Luchsinger), que la section du cordon sympathique abdominal barre la route aux actions réflexes sudorales d'ensemble, de telle sorte que le membre postérieur correspondant est le seul dont les pulpes digitales, dans le cas où de telles actions réflexes se produisent, restent absolument sèches.

Les fibres nerveuses destinées aux glandes sudoripares des pulpes digitales du chat ne tirent pas d'ailleurs leur origine réelle des ganglions du sympathique qu'elles traversent : elles naissent de l'axe cérébro-spinal, comme le démontre aussi l'expérimentation.

J'ai fait aussi de nombreuses expériences sur l'innervation des glandes sudoripares du chat, et, bien que j'aie obtenu, dans quelques cas, des résultats qui n'étaient pas entièrement conformes à ceux que je viens de rappeler, cependant je dois dire que, d'une façon générale, les conclusions de mes recherches sont d'accord avec celles que MM. Ostrumoff, Luchsinger et Kendall, Nawrocki, avaient déduites de leurs propres investigations.

Disons, pour terminer ce résumé de ce qu'on sait de plus net sur les fibres nerveuses sudorales du chat, que les actions réflexes d'ensemble, qui déterminent des sueurs généralisées, se produisent par la mise en activité d'un centre situé, comme je l'avais présumé et comme l'a démontré M. Nawrocki, dans le bulbe rachidien. Quant aux actions réflexes sudorales localisées, elles ont lieu par la médiation de centres sudoraux, différents pour les diverses régions du corps et échelonnés dans toute la longueur de l'axe bulbo-spinal.

De cet ensemble de faits expérimentaux, il ressort clairement que les glandes sudoripares des pulpes digitales des membres du chat sont innervées par des fibres nerveuses provenant du myélencéphale, passant toutes ou presque toutes par le grand sympathique et allant se joindre au plexus brachial pour le membre antérieur, et au nerf sciatique pour le membre postérieur.

J'ajoute que mes recherches récentes n'ont pas con-

firmé l'existence de fibres nerveuses *fréno-sudorales*, que mes premières expériences m'avaient fait admettre. On ne connaît en réalité, d'une façon indiscutable, que des fibres *excito-sudorales*.

A côté de ces faits expérimentaux qui nous ont appris la disposition générale de l'appareil nerveux des glandes sudoripares et le mode de fonctionnement de cet appareil, je puis citer ceux qui ont été observés chez l'homme par M. Meyer, quoique l'on puisse se demander si l'interprétation qu'il en a donnée est bien légitime. Ce médecin mettait l'électrode négative d'un courant galvanique en contact avec la région occupée par l'un des ganglions cervicaux supérieurs, et l'électrode positive en contact avec l'apophyse transverse de la septième vertèbre cervicale, du côté opposé ; dans ces conditions, il a vu une sueur abondante se manifester sur le bras, la main et les doigts, du côté du ganglion cervical excité.

La pathologie fournit, de son côté, des arguments qui démontrent aussi l'existence de relations physiologiques étroites entre le système nerveux et les glandes sudoripares. Je ne vous citerai que quelques-uns des faits qui parlent dans ce sens.

Dans un cas observé par Gairdner, d'Edimbourg, et dans lequel il s'agissait d'un anévrysme de l'aorte et du tronc brachio-céphalique, on avait constaté un rétrécissement de la pupille droite : la moitié droite de la face était souvent couverte de sueurs froides ; dans les inter-

valles des moments où il en était ainsi, la face au contraire était le siége d'une vive chaleur.

Mon collègue, M. le professeur Verneuil, ayant à enlever une tumeur de la parotide, plaça une ligature provisoire sur la carotide. A la suite de l'opération, il observa de la congestion de la tempe et des gencives du côté opéré; en même temps, il constatait une exagération de la sueur sur toute la moitié correspondante de la face.

W. Ogle a relaté un cas dans lequel une cicatrice du cou, du côté droit, coexistait avec un rétrécissement de la pupille de ce côté, une température plus élevée et une rougeur plus vive de l'oreille et de la joue du même côté. A la suite d'un exercice, tel que la marche rapide, le côté gauche de la face, seul, se couvrait de sueur. Ce dernier cas offre un intérêt spécial : il montre qu'à la suite d'une paralysie d'un des cordons cervicaux du grand sympathique, les excitations provenant des centres nerveux n'ont plus d'action sur les glandes sudoripares de la moitié correspondante de la face. Par conséquent, il semblerait en résulter que, chez l'homme, les fibres nerveuses excito-sudorales sont contenues dans le cordon cervical sympathique : mais il faut faire des réserves, car on ignore jusqu'à quelle profondeur avait pénétré la lésion qui avait laissé la cicatrice; en outre, il faut tenir compte de l'impossibilité des actions vaso-dilatatrices réflexes dans la moitié droite de la face.

On pourrait mentionner aussi des faits de sueurs localisées à la face, dans des cas de fracture ou d'altération des vertèbres cervicales.

D'autre part, on a vu des sueurs se produire, d'une façon habituelle, sur un seul côté du corps. Des faits

d'hyperhidrose unilatérale de ce genre, observés par divers médecins, ont été réunis par M. Aug. Ollivier, par M. Nitzelnadel : ces auteurs ont recueilli eux-mêmes un certain nombre de ces cas. Les faits relatés par M. Nitzelnadel sont surtout relatifs à la face, et, dans ces cas, il y avait toujours rétrécissement de la pupille du côté correspondant.

Chez un sujet qui présentait des sueurs d'un seul côté (côté droit), sur le bras, dans l'aisselle, sur quelques parties du pied droit, et une température plus élevée dans ces points que dans les régions homologues de l'autre côté du corps, M. Chvostek, d'après MM. Eulenburg et Guttmann, à l'ouvrage desquels j'ai emprunté la plupart des indications précédentes, a constaté que la galvanisation du cordon cervical du grand sympathique du côté droit faisait augmenter la sueur et la dilatation vasculaire de ce côté.

Dans un cas récent de ce genre, rapporté par M. Ebstein [1], et où une autopsie attentive a été faite, ce médecin a trouvé des dilatations variqueuses des capillaires dans les ganglions cervicaux du côté correspondant, principalement dans le ganglion inférieur. Je ne crois pas qu'on puisse attribuer à cette lésion une grande importance, au point de vue de l'éphidrose unilatérale, car, ainsi que je l'ai dit dans un travail publié en 1868 dans les *Archives de physiologie*, j'ai rencontré plusieurs fois des ectasies ampullaires dans les ganglions cervicaux, et, dans les cas où ces observations ont été faites, on

1. Ebstein, *Ueber einen pathologischen Befund am Halssympathicus bei halbseitigem Schweiss* (*Virchow's Archiv*), 1875, 62e vol., p. 435.

n'avait pas constaté le moindre symptôme de ce genre.

Ces faits cliniques ne sont pas d'ailleurs les seuls qui démontrent l'influence du système nerveux sur la production de la sueur. Dans des cas d'hémiplégie, de paraplégie, on a vu les membres paralysés se couvrir de sueur, alors que les autres membres demeuraient secs. Dans d'autres cas, c'est le résultat inverse qui a été observé[1]. De même, les névralgies intercostales, celles du trijumeau, celles du nerf sciatique, par exemple, peuvent déterminer une diaphorèse localisée dans les parties auxquelles se distribue le nerf sur le trajet duquel les douleurs se manifestent.

Je citerai enfin, toujours pour prouver l'influence du système nerveux sur la sécrétion sudorale, les sueurs des fièvres intermittentes, celles de la phthisie, celles de la convalescence des maladies aiguës, celles de l'agonie, etc.

En résumé, les glandes sudoripares sont innervées principalement, sinon exclusivement, par le grand sympathique; mais les fibres nerveuses qui leur sont destinées ont leur origine réelle au delà des ganglions d'où elles sortent, dans le centre cérébro-spinal lui-même; elles ressemblent, sous ce rapport, comme sous celui de la répartition de leurs centres réflexes, aux nerfs vasomoteurs, et elles agissent sur ces glandes, comme les fibres de la corde du tympan agissent sur la glande salivaire sous-maxillaire.

1. Chez un homme affecté de paraplégie, par suite d'un choc qui avait porté sur la colonne vertébrale, la sueur provoquée par la pilocarpine, comme d'ailleurs la sueur ordinaire, ne se montrait que dans les parties non paralysées : plus tard, la guérison ayant été obtenue, les membres inférieurs suaient comme les autres régions du corps. (Adamkiewicz, *Zur Physiologie der Schweissecretion.* Virchow's Archiv, 1879; t. 75, p. 555.)

Dans l'état actuel de la science, les fibres nerveuses excito-sudorales constituent les seuls nerfs des glandes sudoripares dont l'existence soit hors de toute contestation.

Revenons à l'influence du jaborandi et de l'atropine sur la sécrétion sudorale. Nous savons que le jaborandi et la pilocarpine provoquent chez l'homme, chez le chat et le cheval, etc., une diaphorèse considérable, d'une durée variable; nous avons vu aussi qu'on peut empêcher ou arrêter complétement cette hypercrinie, en faisant absorber préalablement, ou au milieu même de la sudation, une faible dose de sulfate d'atropine. On peut facilement reconnaître, comme pour les glandes salivaires, que l'action du jaborandi (ou de la pilocarpine) et de l'atropine porte sur les extrémités terminales des fibres excito-sudorales et non sur ces fibres ellesmêmes, puisque la section transversale des nerfs qui contiennent ces fibres nerveuses n'empêche l'action propre ni de l'une ni de l'autre de ces substances. Le jaborandi ou la pilocarpine agit en stimulant les extrémités périphériques des fibres excito-sudorales; l'atropine, en paralysant ces extrémités : il est clair qu'ici, de même que pour les glandes salivaires, l'influence de ces substances s'exerce sur la substance unissante qui met en communication les fibres excito-sudorales et les cellules des glandes sudoripares.

Je dis que nous ne pouvons pas admettre une autre explication, parce que, nous fondant sur ce que nous avons vu à propos des glandes salivaires, il ne nous est guère permis de supposer que le jaborandi et l'atropine

agissent sur les cellules propres des glandes sudoripares.

D'autre part, nous ne pouvons pas croire que l'action si énergique du jaborandi s'exerce sur les glandes sudoripares, uniquement en provoquant une congestion des vaisseaux cutanés et une circulation plus considérable dans ces glandes. Il est aisé de démontrer que, dans d'autres conditions, il n'y a aucun lien nécessaire entre l'état de l'irrigation sanguine de la peau et l'activité de la sécrétion sudorale. Ainsi, la sudation qui se produit sur les pulpes digitales du chat, lorsqu'on électrise le bout périphérique du nerf sciatique coupé, n'a pas lieu par ce mécanisme. Ce qui le prouve, c'est que la faradisation de ce segment nerveux détermine, en même temps qu'une sécrétion sudorale abondante sur les pulpes digitales, un resserrement de leurs vaisseaux : c'est là un point que je crois avoir mis hors de doute[1]. D'ailleurs, comme l'ont démontré M. Luchsinger et M. Nawrocki, la sudation s'obtient encore, faible, passagère, mais nette, si l'on a lié l'aorte abdominale, avant de pratiquer la faradisation du nerf sciatique.

Ce n'est pas qu'on ne puisse voir, sous l'influence du jaborandi ou de la pilocarpine, comme nons l'avons dit précédemment, un certain degré de congestion cutanée se manifester avant même que la sueur apparaisse; mais certainement, cette modification de la circulation de la peau ne joue ici aucun rôle essentiel. En effet, on observe

1. Si l'on excise la peau d'une des pulpes digitales sur un chat, et si l'on soumet à l'excitation faradique le bout périphérique du nerf sciatique correspondant, on peut arrêter complétement l'hémorrhagie à laquelle donne lieu la plaie, en même temps que l'on provoque l'apparition de gouttelettes de sueur sur les autres pulpes digitales du même pied. L'hémorrhagie recommence quelques instants après la cessation de la faradisation.

bien souvent des congestions cutanées, sans sueurs concomitantes.

Il me suffira de citer la congestion de la face et celle qu'offre la peau de toutes les régions du corps dans certains cas d'affections fébriles, telles que les phlegmasies pulmonaires, la fièvre typhoïde, la période d'invasion des pyrexies exanthématiques, etc. On sait que, dans ces cas, la peau des régions congestionnées est, en général, tout à fait sèche. Il en est de même dans le stade de chaleur des fièvres intermittentes; et ce qui est instructif, pour la question dont il s'agit, c'est que dans le troisième stade d'un accès de fièvre palustre, ou stade de sueur, la peau est, en général, moins congestionnée que dans la période de chaleur; et cependant les glandes sudoripares sont alors en pleine activité sécrétoire. Ajoutons que, chez l'homme soumis à l'action de l'atropine, les téguments sont plutôt congestionnés qu'anémiés et qu'il en est de même de la membrane muqueuse de la cavité buccale et de l'arrière-bouche, sans doute de même aussi de la peau, chez les animaux, bien que cet agent toxique empêche pendant un certain temps toute sécrétion sudorale.

Puisque la sueur qui se produit sur les pulpes digitales des membres du chat, sous l'influence de l'excitation du bout périphérique des nerfs de ces membres, ne peut pas être attribuée à une congestion de la peau, on est, ce me semble, en droit d'admettre que l'hyperhidrose produite par le jaborandi ou la pilocarpine n'est pas due à l'action de ces substances sur les vaisseaux cutanés. Il n'est peut-être pas inutile, à ce propos, de rappeler que, chez un chat atropinisé, une injection

sous-cutanée de chlorhydrate de pilocarpine ne provoque plus de sécrétion sudorale sur les extrémités des membres et que cependant les pulpes digitales peuvent encore offrir un certain degré de congestion au moment où devraient y apparaître des gouttelettes de sueur.

En résumé, il résulte de tous ces faits qu'il en est pour les glandes sudoripares comme pour toutes les glandes salivaires, et que l'afflux sanguin qui a lieu dans ces organes au moment de l'éréthisme fonctionnel n'est qu'une condition adjuvante. Le rôle principal, essentiel, appartient aux modifications du travail physiologique des éléments sécréteurs eux-mêmes, et ces modifications, le plus souvent, s'effectuent par la médiation du système nerveux, soit que la cause à laquelle elles sont dues agisse sur les centres d'origine des fibres excito-sudorales, soit qu'elle agisse, à la périphérie, sur les points où ces fibres entrent en connexion plus ou moins directe avec les éléments sécréteurs [1].

C'est sur ces derniers points, c'est sur la substance qui établit la connexion dont il s'agit, que, comme nous l'avons dit, porte très vraisemblablement l'action du jaborandi et de la pilocarpine, de même que l'action du sulfate d'atropine. Cette substance perd ses propriétés, comme les fibres nerveuses elles-mêmes qu'elle met en rapport avec les cellules des glandes sudoripares, lorsque

1. Dès mes premières recherches sur l'action physiologique du jaborandi, j'avais déjà émis cette théorie : « Ces vues ne modifient pas au fond l'interprétation que je propose pour l'action du jaborandi et de l'atropine sur les fonctions des glandes sudoripares, interprétation qui consiste à admettre que ces substances agissent sur ces glandes comme sur les glandes sous-maxillaires, c'est-à-dire par la médiation de fibres nerveuses jouant, par rapport à la sécrétion sudorale, le même rôle que les fibres glandulaires de la corde du tympan par rapport à la sécrétion sous-maxillaire. » (Le *Progrès médical*, 13 février 1875.)

ces fibres sont séparées des centres nerveux. M. Luchsinger a constaté que, cinq ou six jours après la section du nerf sciatique sur un chat, la pilocarpine, qui, immédiatement après la section, faisait sécréter tout aussi abondamment les pulpes digitales correspondantes que celles des autres membres, ne provoque plus la moindre sudation sur ces pulpes. Les effets excito-sudoraux de la pilocarpine diminuent progressivement à partir du lendemain du jour de la section [1]. Ce fait a été confirmé par M. Nawrocki, et je l'ai vérifié aussi. C'est un argument qui me paraît contribuer à prouver que l'influence du principe actif du jaborandi ne s'exerce pas sur les cellules sudoripares elles-mêmes ; car ce qu'on sait des résultats des sections de nerfs montre que les éléments anatomiques conservent leurs propriétés physiologiques pendant un temps assez long après que les fibres qui les innervent ont été coupées (faisceaux striés des muscles de la vie animale, par exemple).

Le mécanisme de l'action du jaborandi et de la pilocarpine doit être le même, au fond, pour toutes les glandes dont ces substances activent la sécrétion : les glandes mammaires, le pancréas, le foie. Si la théorie que nous avons admise est exacte, on doit supposer que

1. Si l'on pratique une injection de sel de pilocarpine sur un chien, huit jours après avoir sectionné un de ses nerfs linguaux, au-dessus du point d'où se détache le filet nerveux glandulaire, on constate que la sécrétion provoquée dans la glande sous-maxillaire du côté de l'opération est aussi abondante que du côté opposé. Cette différence entre les résultats obtenus lorsqu'il s'agit des glandes sudoripares ou des glandes salivaires, s'explique sans doute par le nombre considérable d'éléments ganglionnaires situés sur le trajet des filets nerveux qui se rendent à la glande sous-maxillaire : ces éléments, par leur influence trophique, empêchent probablement les altérations des fibres nerveuses de la corde du tympan de se propager jusqu'aux extrémités périphériques de ces fibres.

ces différentes glandes reçoivent les ramifications de nerfs sécréteurs et que le jaborandi agit sur elles, en excitant les extrémités terminales de ces nerfs, dans les points où ces extrémités entrent en relation avec les cellules glandulaires elles-mêmes.

Jusqu'ici, il est vrai, la physiologie expérimentale n'est pas parvenue à démontrer nettement l'existence de fibres nerveuses excitant la sécrétion de ces glandes. J'ai fait, comme d'autres expérimentateurs, et avec aussi peu de succès qu'eux, des tentatives pour démêler, au milieu des nerfs que reçoivent le foie, le pancréas et les glandes mammaires, des filets nerveux agissant sur ces organes, comme la corde du tympan sur la glande sous-maxillaire. Mais je n'en crois pas moins fermement à l'existence de fibres nerveuses se rendant à ces glandes et ayant sur elles l'influence excito-sécrétoire en question, et je répète que l'analogie remarquable qui existe entre l'action du jaborandi sur ces glandes et celle qu'elle exerce sur les glandes salivaires et sudorales paraît un indice significatif en faveur de cette hypothèse.

— Pour ne pas laisser cet essai trop incomplet, il faut dire quelques mots du mécanisme de l'action du jaborandi sur le cœur et sur l'iris.

Nous avons vu que le jaborandi agit sur le cœur. Cette action peut être mise en évidence par des expériences sur des mammifères et sur des grenouilles.

Voici des grenouilles dont le cœur est à nu. Sous la peau de la région jambière d'un des membres, on a introduit une notable quantité d'extrait aqueux de feuilles de jaborandi. Sur chaque planchette de liége, on a fixé,

à côté d'une grenouille ainsi opérée, une autre grenouille dont le cœur est pareillement mis à nu, mais qui n'a subi aucune intoxication.

L'insertion sous-cutanée d'extrait de feuilles de jaborandi a été faite depuis plus ou moins longtemps sur les grenouilles soumises à l'action de cette substance, de telle sorte que l'on peut voir les degrés différents de cette action. Sur les grenouilles les plus récemment opérées, les mouvements du cœur sont fortement troublés, mais non arrêtés. Les oreillettes sont gorgées de sang, et elles ne se vident pas complètement à chaque systole. Le ventricule a des systoles plus complètes. Le jaborandi agit plus rapidement sur les oreillettes que sur le ventricule. Sur les grenouilles chez lesquelles l'insertion sous-cutanée de l'extrait a été faite depuis 15 minutes environ, le cœur est arrêté; les oreillettes et le ventricule sont immobiles, en pleine diastole. L'état du cœur représente tout à fait celui que produit, comme nous le verrons, la muscarine.

Je mets une goutte d'une solution aqueuse, peu concentrée, de sulfate d'atropine, sur le cœur d'une de ces dernières grenouilles. Au bout de quelques instants, des mouvements spontanés et rhythmiques reparaissent dans les oreillettes et dans le ventricule. Ces mouvements, d'abord faibles, prennent peu à peu de l'énergie, et bientôt, quelquefois au bout d'une minute seulement, ils sont devenus aussi forts et même plus forts et plus fréquents que dans l'état normal.

Sur d'autres grenouilles, j'ai injecté, il y a dix minutes environ, sous la peau de la région jambière d'un des membres postérieurs, une goutte de la solution de sul-

fate d'atropine qui vient de nous servir à ranimer les mouvements du cœur, arrêtés par l'extrait de jaborandi. Le cœur, mis à nu préalablement, bat très régulièrement et avec énergie. J'introduis maintenant, sous la peau de la région jambière du membre postérieur du côté opposé, une grande quantité d'extrait de jaborandi. Examinez ces grenouilles; vous verrez que le cœur ne va pas subir le moindre trouble. L'atropine a mis cet organe tout à fait à l'abri des effets ordinaires de l'extrait de jaborandi. C'est encore là un point de ressemblance entre l'extrait aqueux de jaborandi et la muscarine.

Si je mets de l'extrait aqueux de jaborandi en contact direct avec le cœur mis à nu sur d'autres grenouilles, les choses ne se passeront pas tout à fait comme lorsqu'il s'agit de la muscarine. La muscarine, dans ces conditions, arrête le cœur en pleine diastole, comme dans le cas où elle est introduite sous la peau d'un membre.

Le cœur mis en contact avec l'extrait de jaborandi va s'arrêter aussi au bout de quelques instants ; mais le ventricule sera resserré, en systole tonique, c'est-à-dire dans un état semblable à celui que produit la digitaline ou un autre poison analogue comme action sur le cœur. Il est bien évident que ce mode d'arrêt du cœur, dans le cas d'application immédiate de l'extrait de jaborandi sur cet organe, est dû à une action irritante directe sur le myocarde. Si l'on place une goutte de solution de sulfate d'atropine en contact avec le cœur ainsi arrêté, l'effet sera différent, suivant que l'arrêt sera tout à fait récent ou qu'il aura duré un certain temps. Si l'arrêt ne date que de quelques instants, les mouvements spontanés, rhythmiques, du cœur pourront renaître. Si l'arrêt

systolique du ventricule a duré plusieurs minutes, le sulfate d'atropine pourra rester impuissant.

Chez les mammifères, c'est à l'aide des injections intraveineuses de l'infusion de feuilles de jaborandi que l'on peut surtout mettre en évidence l'action paralysante des principes actifs de cette plante sur le cœur. Je vous ai montré, dans une de nos séances d'expérimentation, une expérience qui n'a dû laisser aucun doute dans votre esprit. Sur un chien, qui n'avait subi aucune intoxication préalable, on a mis un index en contact avec le cœur, au travers de la paroi thoracique ; puis, par l'une des veines crurales, on a injecté lentement, avec précaution, vers le cœur, 40 grammes d'eau dans lesquels on avait fait infuser 4 grammes de feuilles pulvérisées de jaborandi. Vous avez vu, à l'aide de l'index, les mouvements du cœur se troubler, devenir très irréguliers, et, au bout de quelques secondes, se ralentir à un degré extrême ; de 120 à 130 par minute, leur nombre était tombé à 5 ou 6 dans le même espace de temps. On a injecté presque aussitôt dans la même veine, vers le cœur, 0 gr. 02 de sulfate d'atropine en solution dans 15 grammes d'eau environ. En moins d'une demi-minute, les mouvements du cœur avaient repris leur fréquence et leur énergie normales. Ils sont même devenus plus rapides qu'avant l'injection de jaborandi. L'expérience aurait donné les mêmes résultats, si elle avait été faite sur un chien préalablement chloralisé par injection intra-veineuse d'hydrate de chloral.

Si l'on a injecté du sulfate d'atropine (0 gr. 01 par exemple) dans le tissu cellulaire sous-cutané d'un chien, cinq à dix minutes avant de pratiquer sur lui une injec-

tion intra-veineuse d'une infusion aqueuse de 3 à 4 grammes de feuilles de jaborandi, cette injection n'exercera pas la moindre influence sur les mouvements du cœur. On constate un résultat analogue, lorsque l'expérience est faite sur un chien profondément curarisé et soumis à la respiration artificielle. Dans ces conditions, l'injection intra-veineuse d'une infusion aqueuse de 3 à 4 grammes de feuilles de jaborandi ne produit, le plus souvent, aucun ralentissement, aucun trouble notable des mouvements du cœur.

Le curare retarde, affaiblit ou même empêche aussi l'action de l'extrait de jaborandi sur le cœur de la grenouille. Si l'on introduit une forte dose de cet extrait sous la peau de la région jambière de l'un des membres postérieurs, chez une grenouille préalablement curarisée, les mouvements du cœur pourront n'offrir aucune modification, soit comme énergie, soit comme fréquence, pendant tout le temps (1 à 2 heures et plus encore) que l'animal restera soumis à l'observation.

Cet effet du curare s'explique surtout par l'action paralysante que ce poison exerce, à un certain degré, sur l'appareil nerveux intrinsèque du cœur et sur les extrémités terminales des nerfs vagues : d'autre part, la dilatation paralytique légère qu'il détermine dans les vaisseaux périphériques contribue peut-être aussi à produire cet effet. La dilatation des vaisseaux périphériques et l'affaiblissement des mouvements du cœur ont effectivement pour conséquence un ralentissement de la circulation dans les réseaux capillaires; l'absorption des substances introduites sous la peau doit donc être ralentie. Comme la quantité de sang qui afflue, lors de chaque systole, dans

les cavités cardiaques, est moins grande que dans l'état normal; comme, d'un autre côté, ce sang contient moins de principes actifs du jaborandi, puisque l'absorption est plus lente, il en résulte nécessairement que la substance toxique ne pénètre sans doute, à aucun moment, en suffisante quantité, dans les parties de l'appareil nerveux cardiaque qu'elle peut modifier, pour exercer sur elles son effet accoutumé.

Ces remarques sont applicables aussi aux mammifères, et peuvent rendre compte de l'influence de la curarisation préalable sur les effets cardiaques de l'injection intra-veineuse d'une infusion aqueuse de 3 à 4 grammes de feuilles de jaborandi.

M. J.-N. Langley avait indiqué l'action de l'extrait de jaborandi sur le cœur et les effets *contrariants* de l'atropine dès le mois de février 1875 [1]. Il a exposé, plus tard, avec plus de détails, ses recherches sur ce point de l'histoire du jaborandi [2]; mais il conteste certains des résultats que j'ai fait connaître. Ainsi, d'après lui, l'extrait de jaborandi aurait encore une influence très notable sur le cœur des animaux curarisés (grenouilles, lapins); il admet toutefois que cette influence est diminuée, mais il pense que cette différence tient, au moins en ce qui concerne les grenouilles, au ralentissement des absorptions chez ces animaux curarisés. Je crois que ce physiologiste n'a pas reconnu toute la puissance de l'action du curare dans ces sortes d'expériences, et je maintiens comme très exact ce que j'ai dit de cette action. D'après lui, une

1. J.-N. Langley, *Brit. Med. Journ.*, 20 fév. 1875.
2. J.-N. Langley, *The Action of Jaborandi on the Heart* (*Journal of Anat. and Physiol.*, vol. X).

injection de deux ou trois gouttes d'une solution de nitrate de pilocarpine à 5 pour 100 pourrait empêcher les effets *inhibitoires* de l'électrisation des nerfs vagues. Je n'ai rien vu de semblable. Enfin, il aurait constaté qu'en proportionnant avec soin les doses relatives d'extrait de jaborandi et de sulfate d'atropine, on peut obtenir successivement, sur une grenouille, l'arrêt du cœur par la première substance, le retour des mouvements par l'autre, puis un nouvel arrêt du cœur par l'extrait de jaborandi ; de telle sorte qu'il aurait établi ainsi la réalité de l'antagonisme réciproque de l'atropine et du principe actif du jaborandi qui ralentit et peut arrêter les mouvements du cœur. Je vais parler de cette question tout à l'heure, et l'on verra que les résultats que j'ai obtenus diffèrent sous ce rapport de ceux qu'a publiés M. Langley.

La substance qui, dans le jaborandi, produit les ralentissements et l'arrêt diastolique des mouvements du cœur, est-elle différente de celles qui déterminent la sialorrhée et la diaphorèse? Je ne saurais me prononcer nettement à cet égard. Toutefois je dois indiquer ici une remarque que j'ai faite. L'extrait aqueux de jaborandi conserve ses propriétés sialagogues et sudorifiques longtemps après qu'il a été préparé, tandis qu'il perd en grande partie, au bout de quelques jours, la propriété d'agir sur le cœur de la grenouille, par absorption sous-cutanée. Cette observation aurait évidemment une certaine importance au point de vue de la question dont il s'agit. Mais je dois ajouter que, chez les mammifères, la différence entre l'extrait fraîchement préparé et l'extrait un peu ancien, sous le rapport de l'action sur le cœur, a été beaucoup

moins frappante. L'extrait préparé depuis un ou deux mois agit encore énergiquement sur le cœur des chiens dans la veine crurale desquels on l'injecte.

Il n'en est pas moins vrai que l'on trouve peut-être, dans cette remarque, l'explication d'un fait signalé dans la précédente leçon, à savoir que les sels solubles de pilocarpine agissent bien plus faiblement sur le cœur que l'infusion de jaborandi ou l'extrait récent de cette substance.

L'extrait de jaborandi, après absorption sous-cutanée, agit donc sur le cœur de la grenouille, en produisant un arrêt diastolique de ses parties constituantes, comme le fait la muscarine.

Il est probable que le mécanisme de l'action cardiaque du jaborandi est le même que celui de l'action de ce dernier poison. Le jaborandi, comme la muscarine, paraît déterminer l'arrêt diastolique des oreillettes et du ventricule, chez la grenouille, en excitant les extrémités périphériques des nerfs modérateurs du cœur, c'est-à-dire de certaines fibres des filets cardiaques des nerfs vagues. Il agit d'ailleurs dans ce sens avec beaucoup moins d'énergie que la muscarine.

— Enfin, j'ai dit que le jaborandi détermine chez les mammifères un myosis considérable. Ce resserrement de la pupille est tout aussi prononcé que celui que produit l'extrait de fèves de Calabar. Il n'a lieu bien nettement, du reste, comme nous l'avons vu, que lorsque l'on applique directement l'extrait de jaborandi sur le globe oculaire, entre les paupières. Je vous rappelle que les injections d'infusion de feuilles de jaborandi dans les veines

provoquent souvent, au contraire, une dilatation de la pupille, due sans doute à l'irritation que produit cette substance, lorsqu'elle est absorbée à haute dose, sur les extrémités périphériques, gastro-intestinales, du sympathique abdominal. Nous avons vu que l'on observe souvent, dans ces conditions, des mouvements considérables de l'intestin, des borborygmes, de la diarrhée même. Or il est permis de penser que l'irritation vive à laquelle sont dus ces phénomènes retentit sur les iris, à la façon de celle que provoque la présence de vers dans le canal intestinal, et donne lieu, comme elle, à une dilatation des pupilles par stimulation réflexe des fibres iriennes du grand sympathique.

— Je ne terminerai pas ce qui a trait au mécanisme de l'action physiologique du jaborandi et de la pilocarpine, sans insister quelque peu sur un point que je n'ai fait que toucher, en passant, dans la précédente leçon et dans celle-ci : je veux parler de l'antagonisme entre le jaborandi ou la pilocarpine et l'atropine.

Partout où nous avons vu le jaborandi ou la pilocarpine produire une modification fonctionnelle, nous avons constaté que l'atropine agit aussi, mais dans un sens inverse. C'est ce que nous avons reconnu à propos de l'action du jaborandi ou de la pilocarpine sur les glandes salivaires, les glandes sudoripares, les glandes mammaires, le pancréas, le cœur et l'iris. Il y a, sous ce rapport, une analogie très remarquable entre la pilocarpine et la muscarine, analogie que j'ai indiquée à propos de l'influence du premier de ces agents toxiques sur le cœur, mais qui n'est pas moins frappante lorsqu'on compare

ces deux alcaloïdes sous le rapport des effets qu'ils produisent sur les glandes : ils déterminent en effet, l'un et l'autre, une excitation sécrétoire très énergique de ces organes, et cette excitation, dans l'un comme dans l'autre cas, est ou empêchée ou complètement arrêtée par l'absorption d'une minime quantité de sulfate d'atropine.

Pour ne parler ici que de l'atropine et du jaborandi (ou de la pilocarpine), l'expérimentation m'a conduit à admettre que ces substances entrent en lutte l'une contre l'autre sur le même terrain, lorsqu'il s'agit de leur antagonisme relatif à leur influence sur les glandes salivaires ; nous avons vu, en effet, que l'action soit de l'une, soit de l'autre de ces substances porte, en ce qui concerne la glande sous-maxillaire, sur les extrémités périphériques des fibres nerveuses glandulaires de la corde du tympan. D'autre part, c'est bien certainement dans les points où les extrémités des fibres glandulaires du rameau de Jacobson viennent se mettre en rapport avec les éléments sécréteurs de la glande parotide que se rencontrent et se combattent le jaborandi et l'atropine. Il est indubitable enfin qu'il en est de même, au fond, pour l'antagonisme de l'action de ces substances sur les glandes sudoripares, sur le pancréas, etc., en ce sens que c'est sur les mêmes points des extrémités des nerfs de ces glandes que s'exerce l'influence soit du jaborandi, soit de l'atropine.

Rien n'autorise à supposer qu'il en puisse être autrement pour l'antagonisme du jaborandi et de la pilocarpine par rapport à leur action sur le cœur. Mais il est plus difficile de se faire une idée quelque peu nette relativement aux points de l'appareil nervo-musculaire sur

lesquels ces substances agissent l'une et l'autre en sens inverse. Il suffirait naturellement de démêler ce qui en est pour l'une de ces substances ; malheureusement dans l'état actuel de la science, on rencontre des difficultés considérables lorsqu'on fait des tentatives dans ce sens. Le mode d'action de l'atropine sur le cœur a été beaucoup étudié. Les physiologistes sont d'accord pour admettre que cet alcaloïde agit sur cet organe en paralysant les extrémités périphériques des filets cardiaques des nerfs vagues. Mais sur quel point de ces extrémités l'atropine agit-elle pour les paralyser? Il faut avouer que cette question n'a pas reçu jusqu'ici de réponse satisfaisante. Et l'on conçoit bien qu'il n'en puisse pas être autrement, puisque nous ignorons à peu près complètement le mode de terminaison des filets cardiaques des nerfs vagues. Nous ne savons pas s'ils se terminent dans les ganglions intrinsèques du cœur ou s'ils vont se mettre en rapport avec le tissu musculaire même du cœur. C'est dans cette dernière manière de voir que se trouve, suivant moi, la vérité, au moins partiellement; mais ce n'est pas ici le lieu d'exposer, même d'une façon succincte, l'état actuel de nos connaissances sur ce sujet : l'occasion s'en présentera tout naturellement lorsque j'aurai à parler des poisons du cœur. En tout cas, quel que soit le mode de terminaison des fibres du nerf vague, si c'est bien sur les extrémités de ce nerf que l'atropine agit, on doit admettre que c'est sur les points où ces extrémités entrent en relation soit avec les cellules des ganglions propres du cœur, soit avec les faisceaux musculaires de cet organe, parce que c'est là que les fibres nerveuses se modifient de telle sorte que leur subs-

tance, jusque-là plus ou moins réfractaire à l'influence des agents toxiques, peut subir leurs atteintes. S'il en est ainsi, c'est sur ces points qu'agiraient aussi, en sens inverse il est vrai, les principes du jaborandi qui déterminent un ralentissement des mouvements du cœur chez les mammifères et peuvent même arrêter ces mouvements chez les grenouilles.

Examinons en dernier lieu l'action antagoniste du jaborandi et de l'atropine sur l'iris. Nous devons, ce me semble, supposer aussi que l'influence opposée de ces deux agents s'exerce sur les mêmes parties constituantes de cette membrane.

L'atropine dilate la pupille, en excitant les extrémités périphériques des fibres nerveuses sympathiques qui se distribuent à l'iris. Du moins c'est là la théorie admise par la plupart des physiologistes. On peut donc présumer que le jaborandi agit d'une façon inverse pour produire la constriction pupillaire. Mais la théorie de l'action mydriatique de l'atropine est-elle exacte? Est-ce bien sur les fibres iriennes du sympathique que porte cette action? De la réponse faite à cette question dépend l'interprétation que l'on doit donner du mécanisme de l'influence du jaborandi sur l'iris. Il est, en réalité, difficile d'admettre que la pilocarpine agit, d'une part, comme un excitant énergique, sur certaines fibres nerveuses, c'est-à-dire sur les fibres qui innervent les glandes sudoripares et les glandes salivaires, et agirait, d'autre part, comme substance paralysante, sur les fibres iriennes du cordon cervical sympathique. On est ainsi amené à se demander si l'atropine n'agirait pas plutôt en paralysant les extrémités des fibres iriennes du nerf oculo-moteur commun,

et la pilocarpine, en excitant ces extrémités. C'est là une importante question que soulève l'étude comparative de l'action de l'extrait de jaborandi et de celle de l'atropine sur l'iris ; nous la réservons aussi, pour l'examiner plus tard, à propos de l'étude de la belladone et de l'atropine.

D'après ce que nous venons de dire, on voit que l'antagonisme entre le jaborandi et l'atropine, au point de vue de leur action physiologique, est un type d'antagonisme direct ; c'est-à-dire que l'effet du jaborandi est neutralisé par l'influence qu'exerce l'atropine sur les éléments anatomiques dont l'activité est modifiée par la première de ces deux substances. C'est là un antagonisme bien différent de celui que nous constatons entre la strychnine et le curare, entre la strychnine et le chloral hydraté, par exemple. Dans ce dernier cas, si les effets convulsifs de la strychnine cessent pour la plupart sous l'influence de la curarisation, c'est que le curare paralyse les mouvements musculaires de la vie animale ; si ces mêmes effets sont empêchés ou annihilés par de hautes doses de chloral hydraté, c'est que l'hydrate de chloral anéantit d'une façon temporaire la réflectivité de la moelle épinière et des parties excito-motrices de l'encéphale. Ce sont là des antagonismes indirects.

Comment l'atropine, agissant sur le même agrégat organisé et vivant que le jaborandi (ou la pilocarpine) fait-elle cesser ou empêche-t-elle les effets de cette substance ? Le jaborandi rencontre, dans ces conditions, le même obstacle que d'autres influences s'exerçant dans le même sens que lui, comme la faradisation des nerfs salivaires, des nerfs sudoraux, des nerfs vagues, etc. Les

extrémités des nerfs sont modifiées par l'atropine, de telle sorte qu'elles ne transmettent plus aux organes dans lesquels elles se terminent les excitations qu'elles reçoivent. Mais quelle est la modification subie par les extrémités terminales sous l'influence de l'atropine, modification qui leur enlève l'aptitude à transmettre les excitations qu'elles reçoivent aux éléments anatomiques ? Il est incontestable que nous ne possédons pas les données nécessaires pour répondre à cette question.

— De tous les faits qui démontrent l'antagonisme d'action du jaborandi ou de la pilocarpine et de l'atropine, ceux qui ont le plus attiré l'attention sont, sans contredit, ceux que nous avons constatés à propos de l'action de ces substances sur les glandes salivaires et les glandes sudoripares.

Pour ces deux sortes de glandes, on a cherché à savoir si l'antagonisme du jaborandi et de l'atropine est réciproque ou si, au contraire, il est incomplet, unilatéral, pour ainsi dire, comme il le semble à première vue. On sait effectivement que l'atropine, à dose très minime, fait cesser ou empêche les effets du jaborandi et de la pilocarpine, même alors que ces substances ont été administrées à fortes doses. Ainsi, 3 milligrammes de sulfate d'atropine, en injection dans le tissu cellulaire d'un chien de grande taille, suffisent pour empêcher complètement ou suspendre l'action excito-salivaire d'une ingestion stomacale de plusieurs grammes de feuilles de jaborandi en infusion concentrée, ou d'une injection hypodermique ou intra-veineuse de 2 centigrammes, et même plus encore, de chlorhydrate de pilocarpine. Le même résultat

s'obtient pour les glandes sudoripares, même avec une dose plus faible encore de sulfate d'atropine, lorsqu'on injecte ce sel dans le tissu cellulaire d'un chat, et que l'on pratique ensuite une injection hypodermique de 1 centigramme de sel soluble de pilocarpine. Quelle que soit la quantité de chlorhydrate ou de nitrate de pilocarpine injectée dans ces cas, il est impossible de faire apparaître la moindre goutte de salive ou de sueur pendant que l'animal est sous l'influence de l'atropine. On a donc pu croire que la puissance d'antagonisme était exclusivement dévolue à l'atropine et qu'il n'y avait pas, comme nous disions tout à l'heure, réciprocité sous ce rapport. Des recherches récentes ont montré que cette réciprocité existe en réalité, pour la pilocarpine et l'atropine, comme elle existe, ainsi que l'a prouvé M. Prevost, de Genève, contrairement à ce que l'on croyait auparavant, pour la muscarine et l'atropine [1].

Pour les glandes salivaires, M. Langley a fait voir que si l'on a injecté dans une veine, sur un chien, quelques milligrammes de sulfate d'atropine, on peut faire sécréter une des glandes sous-maxillaires de cet animal, en injectant, au moment même où l'action de l'atropine est dans toute son intensité, une assez grande quantité de nitrate de pilocarpine dans l'artère de la glande vers cet organe. M. Langley pratique, dans ce cas, l'injection de nitrate de pilocarpine dans l'artère faciale, en faisant l'opération suivant le procédé employé déjà par M. Heidenhain. Il s'agit là, en somme, d'une vivisection assez longue et assez difficile, que l'on peut bien répéter dans

1. J.-L. Prevost, *Antagonisme physiologique.* Archives de Physiologie normale et pathologique, 1877, p. 801 et suiv.

un laboratoire, pour des recherches personnelles, mais qui ne convient guère aux démonstrations de cours [1].

Lorsque j'ai eu connaissance de l'expérience de M. Luchsinger, dont je parlerai tout à l'heure à propos des glandes sudoripares, il m'a semblé qu'une expérience du même genre, faite sur les glandes salivaires, devait donner un résultat conforme à celui qu'avait obtenu M. Langley. Je ne m'étais pas trompé. On a mis la glande sous-maxillaire à nu sur un chien curarisé, après avoir fixé un tube métallique dans le canal de Wharton; puis on a injecté dans le tissu cellulaire souscutané une petite quantité de chlorhydrate de pilocarpine; lorsque la sécrétion salivaire était en pleine activité, on a pratiqué une injection hypodermique de 0 gr. 003 de sulfate d'atropine; au bout de deux à trois minutes, la sécrétion cessait d'une façon complète; quelques minutes après avoir constaté cette cessation de la sécrétion salivaire, on a injecté dans le tissu même de la glande 0 gr. 01 de chlorhydrate de pilocarpine, en solution dans

1. M. Langley, en injectant ainsi des doses de plus en plus fortes dans les vaisseaux capillaires de la glande sous-maxillaire, sur des chiens, a vu que l'injection d'une grande quantité de nitrate de pilocarpine (un gramme, par exemple), ainsi faite, provoque, pendant une minute environ, une rapide sécrétion qui diminue promptement et qui s'arrête même complètement au bout de quelques minutes, c'est-à-dire au moment où l'action du sel a acquis toute son intensité. La faradisation de la corde du tympan ne produit plus alors aucun écoulement salivaire; en outre, il n'y a pour ainsi dire plus la moindre issue de sang par la veine de la glande. Cependant la faradisation du sympathique déterminerait encore une sécrétion de salive. Dans ces conditions, la pilocarpine semblerait donc, suivant M. Langley, agir comme l'atropine. Il est nécessaire de faire remarquer qu'un semblable effet ne s'obtient que par l'injection d'une grande quantité de pilocarpine dans les vaisseaux capillaires de la glande : or, il est permis de se demander si l'effet observé par cet expérimentateur est vraiment le résultat de l'influence spéciale de la pilocarpine, portée jusqu'aux limites extrêmes de son maximum d'intensité, ou s'il ne s'agit pas simplement d'un résultat d'action chimique qu'un certain nombre d'autres substances, injectées de la même façon, pourraient déterminer.

1/2 centimètre cube d'eau. Deux, trois ou quatre minutes après l'injection de pilocarpine, on voit apparaître une goutte de salive à l'extrémité du tube fixé dans le canal de Wharton ; cette goutte grossit peu à peu, tombe et est suivie d'une autre goutte qui se forme un peu moins lentement ; à cette seconde goutte en succède bientôt une troisième, qui tombe à son tour, puis l'écoulement de salive goutte à goutte s'accélère notablement et peut durer plus d'un quart d'heure. Si l'on soumet alors à l'action d'un courant faradique de moyenne intensité le bout périphérique de la corde du tympan unie au nerf lingual, du côté de la glande sous-maxillaire mise en observation, on reconnaît que les fibres nerveuses excito-sécrétoires ont repris leur action sur cet organe.

J'ai fait plusieurs fois cette expérience, soit entièrement de la même façon, soit en pratiquant dès le début l'injection sous-cutanée de sulfate d'atropine, c'est-à-dire sans la faire précéder par une injection de chlorhydrate de pilocarpine ; le résultat a toujours été le même. On voit donc qu'il est possible de triompher de l'influence de l'atropine à l'aide de la pilocarpine, mais à une condition, qui consiste à mettre en présence l'une de l'autre, dans les points où les deux substances se rencontrent pour agir en sens contraire, une très faible quantité d'atropine et une quantité énorme relativement de pilocarpine. Cette condition, on ne peut guère la réaliser soit en injectant les deux substances dans le tissu cellulaire sous-cutané, soit même en injectant le sulfate d'atropine sous la peau et le chlorhydrate de pilocarpine dans une veine ; on la réalise, au contraire, en pratiquant une injection hypodermique de sulfate d'atropine et en injec-

tant le sel de pilocarpine dans le tissu même de la glande.

Que l'on veuille bien réfléchir à la différence des deux modes opératoires, et l'on comprendra la dissemblance des résultats. Dans un cas comme dans l'autre, on injecte 3 milligrammes de sulfate d'atropine dans le tissu cellulaire sous-cutané ; ce sel est absorbé peu à peu et transporté par la circulation dans toutes les régions du corps de l'animal. Trois, quatre ou cinq minutes après l'injection, les effets caractéristiques de l'action de l'atropine sont produits : impotence fonctionnelle des filets cardiaques des nerfs pneumogastriques, dilatation des pupilles, paralysie des nerfs excito-sécréteurs qui se distribuent aux glandes salivaires, aux glandes sudoripares, etc. Ainsi l'atropine a pu déjà, au bout d'un temps si court, pénétrer dans tous les tissus, dans tous les éléments anatomiques, dans toute la substance organisée, figurée ou non, et produire sur certaines parties de cette substance organisée une action assez énergique pour paralyser leur pouvoir fonctionnel. Et cependant, à ce moment, le sulfate d'atropine injecté dans le tissu cellulaire sous-cutané est loin d'être entièrement absorbé, et, en outre, une certaine quantité de ce qui a été absorbé reste encore en circulation, ou, si l'on veut, n'a pas encore transsudé hors des vaisseaux pour pénétrer dans la substance organisée extra-vasculaire ! On voit à quel degré doit être infinitésimale la quantité de sulfate d'atropine qui peut être mise en contact avec les extrémités des fibres nerveuses excito-salivaires pour les paralyser, et l'on se fait ainsi une idée de la prodigieuse puissance d'action du sulfate d'atropine sur ces terminaisons nerveuses.

Or, lorsqu'on pratique une injection de chlorhydrate ou de nitrate de pilocarpine dans le tissu cellulaire ou dans une veine d'un chien qui est sous l'influence du sulfate d'atropine par suite d'une injection hypodermique de 3 milligrammes de ce sel, il est clair que la quantité de pilocarpine qui sera amenée au contact de la substance des extrémités nerveuses des nerfs excito-salivaires ne pourra pas être très considérable par rapport à la quantité de sulfate d'atropine qui y a déjà pénétré. On ne peut effectivement injecter sous la peau ou dans la veine que quelques centigrammes de chlorhydrate ou de nitrate de pilocarpine, sans quoi l'on s'exposerait à tuer l'animal. L'atropine ayant une énergie d'action évidemment beaucoup plus grande que celle de la pilocarpine, la quantité du sel de ce dernier alcaloïde qui se rencontrera sur le même terrain avec le sulfate d'atropine sera nécessairement trop faible pour vaincre son influence.

Il n'en est plus de même lorsque, chez un chien qui a été soumis, quelques minutes auparavant, à une injection sous-cutanée de 3 milligrammes de sulfate d'atropine, on injecte soit dans l'artère de la glande sous-maxillaire, comme le fait M. Langley, soit dans le tissu interstitiel de la glande, suivant le procédé que j'ai mis en usage, un centigramme de nitrate ou de chlorhydrate de pilocarpine en solution dans une petite quantité d'eau. Dans ce cas, la quantité de sel de pilocarpine qui pénètrera dans les divers points de la substance de la glande, bien que très faible encore, sera mille et mille fois plus considérable que la quantité de sulfate d'atropine qui s'y est déjà incorporée. Dans de telles conditions, on

conçoit que les effets de la pilocarpine puissent triompher de ceux de l'atropine. C'est ce qui a lieu, ainsi que nous l'avons vu; la réciprocité de l'antagonisme du jaborandi et de la belladone, ou de l'atropine et de la pilocarpine, est donc un fait irréfutablement démontré, en ce qui concerne leur action sur les glandes salivaires[1].

L'antagonisme de l'atropine et de la pilocarpine est réciproque aussi, pour leur influence sur les glandes sudoripares. M. Luchsinger a fait des expériences qui ne laissent aucun doute à cet égard. Je viens de faire allusion à ces expériences. M. Luchsinger injecte dans le tissu cellulaire d'un chat 2 ou 3 milligrammes de sulfate d'atropine, après s'être assuré, en soumettant à la faradisation le bout périphérique d'un nerf sciatique, ou par un autre procédé[2], que ce chat sue facilement. Puis au bout de quelques minutes, lorsque les pupilles sont dilatées[3], il injecte, dans une des pulpes digitales d'un des membres postérieurs, 0 gr. 01 de chlorhydrate de pilocarpine, en solution concentrée. On voit, quelques minutes après cette dernière injection, la pulpe dans

1. Chez le chat, lorsque la dose de sulfate d'atropine injectée sous la peau est assez forte pour paralyser non-seulement les fibres excito-salivaires de la corde du tympan, mais aussi celles du cordon cervical sympathique, les injections interstitielles de nitrate de pilocarpine, faites dans une des glandes sous-maxillaires, peuvent rendre aux fibres nerveuses sympathiques leur action sur cette glande, dans des cas où elles ne modifient pas la paralysie des fibres nerveuses salivaires de la corde tympanique.

2. Quand on fait ces sortes d'expériences sur des chats curarisés, il n'y a pas en général d'essai préalable à tenter pour reconnaître si ces animaux sont au nombre de ceux qui suent facilement; car, lorsqu'il en est ainsi, dans le moment où commence l'engourdissement curarique, on voit d'ordinaire se produire une agitation plus ou moins prononcée pendant laquelle les pulpes digitales se mouillent de sueur.

3. L'action de l'atropine sur les iris se manifeste nettement un peu après celle qu'elle exerce sur les glandes et sur le cœur.

laquelle elle a été faite se couvrir de gouttelettes de sueur, tandis que les extrémités des autres membres restent sèches. Les autres pulpes digitales du même membre restent sèches aussi; en un mot, il y a un effet sudoral seulement dans les points de l'extrémité du membre qui ont été atteints par diffusion. J'ai répété cette expérience; je l'ai même faite devant les auditeurs de mon cours; elle donne, de la façon la plus nette, le résultat indiqué par M. Luchsinger. La réciprocité de l'antagonisme entre les deux alcaloïdes en question est donc, je le redis, un fait démontré pour les glandes sudoripares, comme pour les glandes salivaires.

L'antagonisme observé encore entre l'action de l'atropine et celle de la pilocarpine sur le pancréas doit être réciproque aussi : je n'ai d'ailleurs pas fait d'expériences pour contrôler cette induction.

Il en serait de même de l'action de l'atropine et de celle de la pilocarpine sur le cœur, d'après M. Langley[1]. Les mouvements du cœur d'une grenouille, réveillés par l'atropine, après avoir été arrêtés par la pilocarpine, pourraient cesser de nouveau sous l'influence de la pilocarpine et recommencer encore par l'action de l'atropine : ce serait là une question de doses relatives. Je dois dire que je n'ai pas réussi en essayant de faire des expériences de ce genre, et on le concevra facilement si l'on veut bien se rappeler ce que j'ai dit plus haut de l'impos-

1. *Loc. cit.* — V. aussi: *Studies from the Physiological Laboratory in the University of Cambridge;* 1877, p. 48.

sibilité où je me suis trouvé d'*arrêter* le cœur de grenouilles soit vertes, soit rousses, au moyen de sels de pilocarpine injectés sous la peau ou même déposés sur le cœur lui-même [1]. Mais M. Langley, ainsi que je l'ai dit plus haut, a fait aussi cette expérience en employant l'extrait de jaborandi. Or, il s'agit là d'une substance avec laquelle on arrête ou on ralentit facilement les mouvements du cœur, et, lorsque j'ai eu connaissance des expériences de M. Langley, j'ai répété les essais que j'avais tentés autrefois sans succès. Je n'ai pas été plus heureux. Quelque considérable qu'ait été la dose d'extrait employé sur des grenouilles qui avaient absorbé préalablement une très faible quantité de sulfate d'atropine, je n'ai pas pu produire un ralentissement notable du cœur; je ne parle que des cas dans lesquels j'ai fait absorber l'extrait de jaborandi à grande distance du cœur, sous la peau d'une des jambes, près du pied. M. Langley cite surtout des expériences où cette substance avait été introduite sous la peau du dos. Il y a là une différence de conditions expérimentales qui explique sans doute la dissemblance des résultats.

J'avais pensé que l'on pourrait peut-être combattre victorieusement l'action de l'atropine sur le cœur, en injectant dans l'épaisseur du myocarde, sur des chiens atropinisés, une certaine dose (1 centigramme) de chlorhydrate de pilocarpine en solution aqueuse concentrée.

1. J'ai obtenu un ralentissement et non un arrêt des mouvements du cœur. J'ai répété maintes et maintes fois ces essais sans observer d'autres résultats : souvent même, le ralentissement produit par le chlorhydrate ou le nitrate de pilocarpine était à peu près nul. La pilocarpine n'a donc qu'une influence relativement faible sur ces mouvement et l'on comprend que cette influence ne puisse pas triompher de celle qu'exerce l'atropine avec tant d'énergie.

J'espérais faire cesser ainsi les mouvements de la paroi cardiaque, au moins dans la région atteinte par la diffusion de la solution. Je n'ai observé aucune modification qui vînt confirmer cette présomption [1].

On peut mettre en évidence, chez l'homme lui-même, la réciprocité de l'antagonisme entre l'action de l'atropine et celle de la pilocarpine sur les glandes sudoripares. M. I. Straus a fait d'intéressantes recherches sur ce sujet et sur certains autres points de l'histoire de la pilocarpine [2]. Dans tous les cas d'injection hypodermique de sels de pilocarpine, il avait constaté que la sueur commence à apparaître en fines gouttelettes sur la peau, dans le point où a été pratiquée l'injection : l'effet sudorifique ne se manifeste à distance, sur le front, la poitrine et toute la surface du corps, qu'une ou deux minutes après s'être montré dans ce point [3]. Il a vu qu'on peut, en atténuant beaucoup la quantité de sel soluble de pilocarpine injectée sous la peau, obtenir des effets purement locaux. De même, on peut facilement, en injectant des doses très minimes de sulfate d'atropine dans le tissu cellulaire sous-

1. L'expérience était faite sur un chien curarisé et soumis à la respiration artificielle. Quelques minutes après avoir injecté dans le tissu cellulaire sous-cutané 3 milligrammes de sulfate d'atropine, on avait mis le cœur à nu pour étudier certaines particularités de l'action de ce poison. A l'aide d'une seringue de Pravaz, on injectait dans l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche 1 centigramme de chlorhydrate de pilocarpine. Il se produisait un trouble momentané du mouvement des ventricules, mais ce mouvement reprenait presque aussitôt sa régularité. Je n'ai pas réussi non plus en essayant cette expérience avec la muscarine : mais peut-être la substance dont j'ai fait usage dans ce cas n'était-elle pas suffisamment active.

2. Straus, *Contribution à l'étude des sueurs locales; action et antagonisme locaux des injections hypodermiques de pilocarpine et d'atropine.* (Comptes rendus de l'Acad. des sciences, 1879; t. LXXXIX, p. 53).

3. Le professeur Cloetta avait déjà noté que la sueur provoquée par une injection de pilocarpine sur le cheval ou sur le veau est d'abord locale, c'est-à-dire se manifeste au début seulement dans la région où a été faite l'injection (Luchsinger, *Nachtragliche Bemerkungen zur Physiologie der Schweissecretion.* Centralblat..., 1878, p. 152.

cutané, parvenir à restreindre à la région du corps où l'injection a été pratiquée l'action de l'atropine sur les glandes sudoripares : de telle sorte que, si l'on injecte ensuite sous la peau d'une autre région, au moment où cette action est dans tout son développement, une dose thérapeutique de nitrate ou de chlorhydrate de pilocarpine, c'est-à-dire 1 à 2 centigrammes, une sueur abondante se produit sur toute l'étendue du tégument cutané, excepté dans la région souvent très circonscrite où les glandes se sont trouvées atteintes directement par la diffusion de la solution de sulfate d'atropine injectée. Dans une autre série d'expériences, M. Straus a examiné l'effet local des injections hypodermiques de sels solubles de pilocarpine pratiquées sur des malades qui venaient de subir une injection sous-cutanée de sulfate d'atropine. La dose de sulfate d'atropine injectée était aussi faible que possible, mais était cependant suffisante pour empêcher l'action générale des injections hypodermiques de chlorhydrate ou de nitrate de pilocarpine. Or, l'injection sous-cutanée de 1 à 2 centigrammes de ces derniers sels faisait sourdre, dans ces conditions, des gouttelettes de sueur tout autour du point où l'injection avait été pratiquée, dans une région très peu étendue et uniquement dans cette région. C'était l'expérience faite par M. Luchsinger sur le chat, que M. I. Straus réalisait ainsi chez l'homme [1].

De quelle façon se produit l'antagonisme réciproque du jaborandi et de la belladone ou de leurs alcaloïdes?

1. M. Straus a vu que, dans certains cas de paralysie de la face par lésion du nerf facial entre son centre d'origine et la périphérie, la sueur provoquée par la pilocarpine apparaît un peu plus tard sur le côté de la face paralysé que sur l'autre côté. (Société de biologie, nov. 1879.)

C'est là un problème bien obscur et dont la solution est absolument impossible dans l'état actuel de la science. Nous ignorons tout à fait le véritable mécanisme de l'action du principe actif de la belladone ou de celui du jaborandi sur les glandes, sur l'iris, sur le cœur. Nous arrivons à soupçonner que le mode d'action de la pilocarpine consiste dans une excitation des extrémités des fibres nerveuses excito-sécrétoires, pour ne parler que des glandes, et le mode d'action de l'atropine, dans une paralysie de ces extrémités. Mais quel est le mécanisme de l'excitation dans un cas, de la paralysie dans l'autre? Nous n'en savons rien. Par conséquent, toute snpposition sur le mécanisme de l'action réciproquement antagoniste de l'atropine et de la pilocarpine serait une spéculation vaine. On voit donc que, lorsque nous avons parlé plus haut du mécanisme de l'influence de la pilocarpine sur les glandes, sur le cœur, etc., ce n'est pas le mécanisme véritable qui était en question, mais le mode d'action; c'est-à-dire ce qui concerne, d'une part, la détermination des points de la substance organisée, vivante, sur lesquels porte vraisemblablement l'action de la matière toxique ou médicamenteuse étudiée, et, d'autre part, le sens de cette action : excitation, paralysie, augmentation, diminution, ou perversion de l'excitabilité. Hors de ce champ de recherches, tout est ténèbres insondables, pour le moment, dans les études sur le mécanisme de l'action physiologique de la plupart des poisons et des médicaments.

— Bien que notre but soit surtout d'arriver à déterminer, par l'expérimentation, le mode d'action des substances toxiques et médicamenteuses, nous ne pouvons

nous dispenser de jeter un coup d'œil sur les principaux essais thérapeutiques auxquels ces substances ont servi, ne serait-ce que pour examiner si ces essais sont légitimes en théorie et si l'on peut expliquer par les données de l'étude physiologique les résultats obtenus.

J'ai déjà indiqué la dose convenable de jaborandi pour un adulte : c'est 4 grammes de feuilles concassées en infusion dans un à deux verres d'eau. Cette dose est bien supportée par la plupart des malades et ne provoque ni nausées ni vomissements. Quant à la quantité de sel de pilocarpine (nitrate ou chlorhydrate) que l'on doit injecter sous la peau, il ne faut dépasser, comme dose initiale, 1 centigramme; on peut cependant, si l'on rencontre une résistance individuelle, injecter 2 centigrammes de ce sel. Dans les cas de bronchite, l'état nauséeux produit par le principe actif du jaborandi, lorsqu'il est absorbé à dose relativement forte, peut contribuer à l'effet favorable de la médication; mais le jaborandi réussit sans cela, et il est inutile, par conséquent, de compliquer de ce malaise la gêne momentanée résultant de la sialorrhée et de l'hyperhidrose.

C'est surtout à titre sudorifique que le jaborandi a été employé par les médecins, et l'on peut répéter que, sous ce rapport, nul moyen thérapeutique ne pourrait entrer en comparaison avec le jaborandi ou la pilocarpine. Non seulement le principe actif du jaborandi produit une sueur abondante et rapide plus sûrement [1] que tout autre agent de la matière médicale; mais encore l'action médicatrice que peut exercer cette diaphorèse est aidée par le flux salivaire qui l'accompagne.

1. Il ne faut pas oublier pourtant que, dans des cas exceptionnels, la sueur peut faire défaut.

On a administré de l'infusion de jaborandi ou fait des injections de chlorhydrate ou de nitrate de pilocarpine dans des cas d'angine, de laryngite, de bronchite aiguë et de fièvre catarrhale. C'est principalement dans la bronchite ou la trachéo-bronchite *à frigore* que l'on a vu cette médication réussir. Je l'ai employée chez plusieurs malades atteints de cette affection, et chez la plupart d'entre eux il y a eu, du jour au lendemain, une amélioration très notable. J'ajoute que jamais je n'ai vu d'autres accidents résulter du traitement, que des nausées, des vomissements même et du malaise, lorsque la dose était un peu forte.

Le jaborandi et son alcaloïde ne sont pas utiles seulement dans les cas de bronchite aiguë franche; ils déterminent parfois encore des effets excellents dans les cas d'exacerbation aiguë de bronchite et de laryngite chroniques. On a essayé aussi leur action, mais avec moins de succès, dans les accès d'asthme. Je dois dire pourtant que M. Gubler, au début de ses recherches sur l'emploi thérapeutique du jaborandi, avait obtenu des résultats encourageants lorsqu'il avait soumis des asthmatiques à cette médication.

Dès mes premières études sur le jaborandi, j'avais essayé l'infusion de cette plante dans un cas de pleurésie. Chez un jeune homme de dix-huit à vingt ans, entré dans mon service, à l'hôpital de la Pitié, et atteint de pleurésie datant de quelques jours, on avait constaté, outre le point de côté et l'oppression dont il se plaignait, une matité nette, mais peu étendue et incomplète à la partie postéro-inférieure du côté affecté; au niveau même de la région où la sonorité normale était diminuée, on entendait un

peu de souffle et une égophonie très prononcée. Ce jeune homme but, le lendemain de son entrée, une infusion de 4 grammes de jaborandi dans deux verres d'eau. Il y eut une sudation et une salivation considérables. Le surlendemain du jour où il avait pris cette infusion, on ne trouvait plus ni matité, ni souffle, ni égophonie, dans les points où ces phénomènes étaient si manifestes, et le malade quittait l'hôpital deux jours plus tard, tout à fait guéri.

On voit que le jaborandi peut rendre des services dans le traitement de la pleurésie. M. Gubler le recommande au début de la maladie. Des faits montrant les bons résultats qu'on en peut tirer dans ces conditions ont été recueillis dans son service par M. Wemaere (Thèse de Paris). Des cas analogues ont été publiés par divers médecins, entre autres par M. Cassagrando en Italie (*Il Morgagni*, 1875); par M. Grasset, à Montpellier; par M. Landrieux (*Journal de la Thérapeut.*, 10 juillet 1879), par M. Bouchut (*Paris médical*, 1879, 153)[1].

Il est probable que le jaborandi réussirait aussi dans la pneumonie franche au début, au moins dans certains cas : il diminuerait sans doute l'intensité de la fièvre et l'oppression. Un des faits rapportés par M. Alb. Robin parle dans ce sens.

L'idée d'essayer l'action du jaborandi dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu s'est présentée tout de suite à l'esprit des médecins qui ont eu les premiers cette plante à leur disposition. Aussi M. Albert Robin a-t-il pu faire connaître, peu de temps après l'importation de la

1. Voir aussi : Spillmann (*Archives gén. de méd.*, septembre 1879, p. 319). La revue critique de M. Spillmann contient un grand nombre d'indications sur les essais thérapeutiques tentés à l'aide de la pilocarpine.

plante en Europe, le résultat des tentatives faites par M. Gubler dans cette voie. Ce résultat n'a pas répondu à ce que l'on attendait, car le jaborandi n'a eu d'influence ni sur la marche, ni sur la durée, ni sur les complications du rhumatisme; tout au plus a-t-on observé, dans quelques cas, une diminution des douleurs articulaires et un peu de sédation de la fièvre. Le médicament avait été d'ordinaire administré plusieurs fois dans chaque cas. Les essais tentés par d'autres médecins n'ont pas été plus favorables à l'emploi de cette substance contre le rhumatisme articulaire aigu.

En fait, il s'agit là d'une médication purement spoliatrice, agissant dans le même sens que les bains de vapeurs et autres moyens sudatifs. Elle aurait sans doute réussi, si les sueurs, qui sont un symptôme à peu près constant du rhumatisme articulaire aigu, avaient réellement, comme l'ont cru de nombreux médecins, un caractère éliminateur. Mais existe-t-il chez les rhumatisants un principe morbifique, remplissant un rôle important dans la genèse et l'entretien de la maladie? Et la maladie ne peut-elle diminuer d'intensité, puis disparaître, qu'à la conditon de l'élimination ou de la destruction de ce principe? Rien ne prouve nettement qu'il en soit ainsi. Dans l'état actuel de nos connaissances, on ne saurait admettre que l'exagération de la sueur, obtenue chez les rhumatisants à l'aide des moyens thérapeutiques, ait une action curative incontestable. On a vu, au contraire, la suppression de la sueur produire de très bons effets dans cette maladie. J'ai observé, en effet, plusieurs cas de rhumatisme dans lesquels l'arrêt de la sueur, au moyen de l'atropine, a soulagé considérablement le patient, sans produire la moin-

dre aggravation des phénomènes de la maladie, et sans en prolonger la durée.

D'après M. Gubler et M. Alb. Robin, le jaborandi pourrait rendre des services dans le traitement des formes subaiguës du rhumatisme, dans le rhumatisme goutteux, le rhumatisme musculaire, dans certains cas de névralgie sciatique. Je n'ai aucune expérience personnelle sur l'emploi de ce médicament dans les cas de ce genre; mais je crois que, dans ces affections, dans les cas de rhumatisme musculaire surtout, le jaborandi peut, en effet, être utile et aider ou même remplacer avantageusement les divers moyens de sudation habituellement mis en usage.

On a essayé le jaborandi ou la pilocarpine dans des cas de fièvre typhoïde, d'érysipèle, d'oreillons, de parotidite inflammatoire, de fièvre intermittente, avec des résultats variés.

M. Gubler a aussi préconisé le jaborandi pour le traitement de la maladie de Bright et des albuminuries de causes diverses. Ce serait surtout dans la période congestive de la maladie que ce médicament serait utile, « en diminuant l'anasarque, la quantité d'albumine perdue, en améliorant quelques symptômes tels que les douleurs lombaires, l'anorexie, l'insomnie, etc., et en marquant quelquefois un temps d'arrêt dans l'évolution de la maladie (état général meilleur, nutrition plus active)[1]. » De nombreux faits, publiés depuis lors par divers médecins, sont venus confirmer l'opinion de M. Gubler[2]. Toutefois, d'après mon expérience personnelle, je crois pouvoir dire qu'il ne faut pas trop compter sur l'efficacité

1. Alb. Robin, *loc. cit.*, p. 120.
2. Voir P. Bloch, *Du jaborandi, son emploi thérapeutique particulièrement dans le mal de Bright* (Thèse de Paris, 1878, n° 308).

de ce mode de traitement; je l'ai vu presque toujours échouer ou ne produire qu'une amélioration faible et passagère.

Le jaborandi et son principe actif ont été aussi employés dans le traitement des hydropisies dépendant d'affections cardiaques; mais des médecins qui ont tenté ces essais ne sont pas d'accord sur les résultats qu'on doit en attendre. Cependant, à cause de l'influence perturbatrice du jaborandi sur le cœur, je n'hésite pas, d'accord avec plusieurs praticiens, à déconseiller l'emploi de cette médication.

On a publié des faits de guérison de l'éclampsie des femmes en couches, ou de celle du mal de Bright, sous l'influence de la pilocarpine [1]. Je n'ai pas eu l'occasion d'essayer cette médication; il m'est toutefois difficile d'admettre, *à priori*, qu'elle ait plus d'efficacité que celles qui sont mises en usage habituellement.

Je mentionne en passant les essais relatifs au traitement du diabète sucré, de la polyurie. Dans le diabète, les résultats ont été nuls, en général; je n'ai vu, pour ma part, aucune modification produite par les injections hypodermiques de sels de pilocarpine. Je n'ai pas eu l'occasion de faire par moi-même des tentatives de traitement de la polyurie vraie par cette médication; mais je doute fort qu'elle puisse avoir une sérieuse efficacité contre un état morbide aussi tenace.

1. Goltdammer, *Berlin. med. Wochensch.*, 1878; Bidder, *Emploi de la pilocarpine contre l'éclampsie* (Anal. in *Gaz. hebd.*, 1879, p. 481, et *Bull. gén. de thérap.*, 1879, p. 286). Voir aussi : Fehling, Böghold, etc. *Des injections sous-cutanées de pilocarpine dans l'éclampsie et l'urémie* (Anal. in *Paris médical*, 5 juin 1879,; Leven (Soc. de Biol., 18 oct. 1879), (Anal. in *Gaz. hebd.*, 1879, 690).

Le jaborandi agit-il favorablement dans les cas d'intoxication saturnine, comme le pensait M. Gubler? Ce moyen est peut-être utile dans les cas de colique saturnine, comme l'a dit mon collègue; je ne l'ai pas employé dans ces conditions, et je n'ai pas pu, par conséquent, me former sur ce point une opinion personnelle. Mais j'en ai fait usage plusieurs fois dans des cas de paralysie ou d'anesthésie saturnine, sans constater la moindre modification; il en a été de même dans les cas où ces phénomènes symptomatiques se compliquaient de céphalalgie, de mélalgie ou de névralgies diverses[1]. Je crois que ce procédé d'élimination du plomb est infiniment moins puissant que le traitement par l'iodure de potassium et ce que je dis là me paraît s'appliquer entièrement aussi à l'intoxication mercurielle qu'on a voulu traiter aussi de cette façon.

On a pensé que le jaborandi pourrait encore exercer une heureuse influence sur les affections cutanées. Il a été donné, dans le service de M. Gubler, à un malade atteint d'eczéma chronique : six doses de ce médicament n'ont produit aucun résultat. M. le docteur Chéron aurait vu, dans trois cas de psoriasis rebelle, le jaborandi déterminer une réelle amélioration [1]. Le jaborandi a été essayé dans le traitement de la même maladie par M. Langlet à l'hôpital Saint-Louis, par M. Pitois au Val-de-Grâce, dans le service de M. Mathieu. Les résultats ont été absolument nuls à l'hôpital Saint-Louis; dans un des quatre faits provenant du Val-de-Grâce, il y a eu une amélioration considérable. En somme, peu de confiance à avoir dans l'avenir de ce traitement.

1. Alb. Robin, *loc. cit.*, p. 126.

J'ai fait des injections hypodermiques de chlorhydrate de pilocarpine chez un malade atteint de douleurs rhumatoïdes et qui était, en outre, affecté d'ichthyose congénitale. On a pu constater que les parties couvertes d'épaisses squames épidermiques, c'est-à-dire les jambes, les genoux, les avant-bras, les coudes, restaient absolument sèches pendant que la face et la poitrine se couvraient de sueur. La sudation, dans ces dernières régions, n'offrait pas d'ailleurs une abondance exagérée. Naturellement, l'affection cutanée congénitale n'a subi aucune modification à la suite de ces injections.

Quelle serait l'action du jaborandi ou de son alcaloïde dans les cas de fièvres éruptives où il semble que l'exanthème ait de la difficulté à effleurir? Il y aurait, ce semble, quelque chose à tenter dans cette voie.

La pilocarpine a produit de bons effets dans deux cas de sueur unilatérale [1].

M. Ortille, de Lille, a vu deux cas de hoquet rebelle à tout traitement disparaître : l'un, sous l'influence d'une injection hypodermique de pilocarpine ; l'autre, sous celle de l'administration d'une infusion de 4 grammes de jaborandi [2]. Comment expliquer ce résultat, en se fondant sur l'action physiologique de cet alcaloïde? Il n'y a peut-être eu là d'ailleurs qu'une coïncidence, et il

1. Sydney et Bury (the Practitionner, déc. 1876, p. 401 et suiv.). C'est dans ce travail que les auteurs parlent de l'influence du jaborandi sur le développement des poils de la barbe. Des faits analogues, relatifs aux cheveux et aux poils du thorax, auraient été observés par M. Schmitz, à Berlin, et par M. Coppez, à Bruxelles (*La France Méd.*, 1879, p. 790). Dans le cas de M. Coppez, après trois injections hypodermiques de pilocarpine, des cheveux blancs seraient redevenus châtains et auraient repris leur souplesse première.

2. Ortille, *Hoquet rebelle datant de sept mois, guéri en deux heures par le jaborandi* (*Bull. de thérap.*, 1879).

faut attendre d'autres faits analogues avant de se livrer à une tentative quelconque d'explication.

On a essayé même le jaborandi dans le traitement de la fièvre jaune [1].

Le jaborandi et la pilocarpine ont encore été employés dans le traitement des affections des yeux. C'est M. Abadie qui, dès 1875, a fait en France les premiers essais. Depuis lors, ces essais ont été répétés par un grand nombre d'ophthalmologistes [2]. C'est surtout dans les cas d'affections inflammatoires subaiguës ou chroniques des yeux que l'emploi de ces substances a paru efficace. On a admis que les hypercrinies si considérables provoquées par ces médicaments déterminent, par déplétion de l'appareil circulatoire, un mouvement de résorption dans les produits extravasés ou nouvellement formés, en même temps qu'une détente de l'irritation phlegmasique. La théorie est-elle valable? La pilocarpine ne peut-elle pas agir par elle-même, directement, sur les éléments anatomiques affectés et y modifier plus ou moins énergiquement l'état irritatif?

Plusieurs accoucheurs [3] ont parlé de l'action excitatrice qu'exercerait la pilocarpine sur la contractilité

1. Dr Giralt, de la Havane (Anal. in *La France Méd.*, 1879, 619).

2. De Wecker; Métaxas (*Clinique ophthalmologique*, compte-rendu par M. G.-N. Alexandroff, Marseille, 1877); Gillet de Grandmont; Galézowski (*Gaz. des Hôp.*, nov. 1877, et *Recueil d'ophthalmologie*, mars, avril, mai 1879); Pietro Albertoni (*Gaz. Med. Italiana ; Ven.*, mars 1878; analyse in *Bulletin gén. de thérap.*, 1878, p. 93). H. Coursserant, *De l'Amblyopie alcoolo-nicotienne et de son traitement par les injections sous-cutanées de chlorhydrate de pilocarpine* (*Journal des connaissances médicales*, 1879, 239); Chalot, *Des injections hypodermiques de chlorhydrate de pilocarpine après l'opération de la cataracte par extraction et dans d'autres cas* (*Bull. gén. de thérap.*, 1879) etc.

3. Massmann, de St-Pétersbourg; Schauta, de Vienne; Felsenreich, etc. — On trouve les principales indications bibliographiques sur ce sujet dans la thèse inaugurale de M. Marti Autet. Paris, 1879, n° 185. *Etude de l'action de la pilocarpine sur la contractilité utérine.*

utérine. D'après M. Sänger, l'influence de cet alcaloïde serait beaucoup moins puissante qu'on ne l'a admis [1]. M. Hyernaux et M. Chantreuil n'ont rien vu de net dans les expériences qu'ils ont faites sur des animaux. Cependant M. Van der Mey a encore affirmé récemment au Congrès d'Amsterdam (1879) que les injections souscutanées de chlorhydrate de pilocarpine peuvent augmenter l'énergie des contractions de l'utérus dans les cas d'inertie de cet organe [2].

Je me borne à ces quelques indications sur les tentatives faites pour tirer parti en thérapeutique des propriétés si remarquables du jaborandi et de la pilocarpine. On voit qu'il s'agit encore d'un sujet à l'étude. Nous avons pu constater que les effets du jaborandi et de la pilocarpine, lorsque ces substances sont administrées à dose thérapeutique ou même à dose toxique faible, ne donnent lieu à aucun danger sérieux. On peut donc sans crainte, en demeurant dans ces conditions, multiplier les essais et chercher à marquer nettement, dans la thérapeutique, la place de ces agents doués d'une si grande puissance excito-sécrétoire.

1. *Gaz. hebd.*, 1879, 368.
2. *Gaz. hebd.*, 1879, p. 620.

QUATRIÈME LEÇON

DU CURARE

Importance des découvertes de Cl. Bernard sur le mode d'action du curare. — Provenance du curare. — Le curare doit ses propriétés paralysantes au suc de certaines plantes de la famille des strychnées. — Cette famille contient donc à la fois des plantes dont les sucs produisent des effets paralytiques et d'autres plantes dont le sucs déterminent des effets convulsifs. — Description des effets produits chez les mammifères par le curare introduit sous la peau. — La paralysie complète est généralement précédée de quelques mouvements spasmodiques, plus ou moins marqués. — Action du curare sur les oiseaux. — Action sur les reptiles ; sur les batraciens. — Action sur les poissons ; sur les poissons électriques. — Action sur les animaux invertébrés. — Quantité de curare nécessaire pour empoisonner les chiens, les lapins, les grenouilles. — Temps qui s'écoule entre l'introduction du poison et la paralysie complète. — Conditions qui influent sur la rapidité de l'absorption chez les grenouilles. — Absorption dans le tissu cellulaire sous-cutané, dans le tissu musculaire. — Injections intra-veineuses. — Absorption par les voies digestives : explication du peu d'action du curare introduit dans ces voies. — Le poison ne paraît pas être absorbé par la membrane muqueuse vésicale. — Absorption par les voies respiratoires, chez les mammifères ; par les branchies, chez les poissons et les têtards de batraciens. — Mécanisme de la mort chez les animaux vertébrés empoisonnés par le curare. — La mort n'est qu'apparente au moment de la cessation des mouvements respiratoires. — Les batraciens peuvent revenir à la vie au bout d'un ou plusieurs jours. — Les mammifères peuvent être ramenés à la vie, au bout d'un nombre variable d'heures, par la respiration artificielle.

Nous allons aborder aujourd'hui l'étude du *curare*. Il est peu de substances toxiques aussi connues aujour-

d'hui que celle-ci. On peut dire que les expériences de Cl. Bernard sur le curare marquent une nouvelle ère dans l'étude physiologique des poisons. Ce sont en effet ces expériences qui ont servi de guide pour la plupart des investigations entreprises depuis lors sur les différentes substances toxiques ou médicamenteuses. C'est depuis la publication des recherches de Cl. Bernard qu'on a compris la nécessité, pour se rendre compte du mode d'action des poisons et des médicaments sur l'organisme, d'étudier l'influence qu'ils exercent sur les divers organes, sur les différents tissus, sur les divers éléments anatomiques, sur les humeurs variées du corps chez les animaux. En suivant cette voie, de grands progrès ont été accomplis; mais la difficulté du sujet est telle que toutes les obscurités sont loin d'avoir été dissipées. L'étude de l'action physiologique du curare, malgré les nombreux travaux auxquels elle a donné naissance, va elle-même nous en fournir une preuve bien frappante.

Nous avons déjà vu, dans les leçons précédentes, que certaines expériences relatives à l'action du jaborandi ou de la pilocarpine avaient été faites sur des animaux curarisés. Nous emploierons encore bien souvent le curare comme moyen d'immobiliser les animaux sur lesquels nous étudierons l'influence de telles ou telles substances toxiques ou médicamenteuses. Il est donc bien important d'examiner attentivement, dès à présent, l'action du curare sur les diverses propriétés physiologiques et fonctions des animaux. On introduit dans le tissu cellulaire, ou l'on injecte dans une veine, vers le cœur, la quantité de curare nécessaire pour paralyser les mou-

vements spontanés d'un mammifère ou d'un oiseau (chien, lapin, etc.), puis, dès qu'il cesse de respirer, on le soumet à la respiration artificielle. Dans ces conditions, le cœur continue à battre, et le sang, chargé d'oxygène dans les poumons, au moment de chaque insufflation, est transmis par l'aorte et ses ramifications à toutes les parties du corps. L'animal, paralysé complètement, vit donc : mais de quelle vie? Jusqu'à quel point ses différents éléments anatomiques, ses divers organes et appareils ont-ils conservé leurs propriétés physiologiques, leurs aptitudes fonctionnelles? Peut-on étudier, sur un animal placé dans ces conditions expérimentales, l'action d'une autre substance toxique? Cette action ne sera-t-elle pas empêchée ou profondément modifiée par l'état dans lequel se trouve l'animal curarisé? Évidemment, il y a une recherche attentive à faire pour répondre à ces questions. Il est possible que la curarisation préalable, mise en usage si fréquemment aujourd'hui dans les recherches toxico-physiologiques, ait même de l'influence sur la rapidité de l'absorption des substances toxiques et qu'elle modifie ainsi les effets de ces substances. Nous verrons, à propos de diverses substances, et en particulier à propos de celles qui sont appelées *poisons du cœur,* que l'activité d'un poison peut être considérablement affaiblie, lorsque ces substances sont introduites dans le tissu cellulaire d'un animal préalablement curarisé : nous en avons déjà dit quelques mots en parlant du jaborandi et de la pilocarpine. Faut-il attribuer ce résultat uniquement à une lenteur plus grande de l'absorption? Et s'il en est ainsi, ce ralentissement de l'absorption tient-il à une action du curare sur les vais-

seaux ou bien à une influence que ce poison exercerait sur l'appareil d'innervation du cœur ? Ces questions et bien d'autres doivent être examinées, pour que l'on sache jusqu'à quel point on peut appliquer à l'animal sain les données acquises au moyen d'expériences faites sur des animaux curarisés.

Je n'entrerai pas dans de grands développements à propos des différentes questions relatives soit à la provenance du curare, soit à l'historique de son introduction en Europe et des diverses recherches qui ont précédé celles de Cl. Bernard. Ces questions sont traitées, avec tous les détails qu'elles comportent, dans les *Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses* de ce célèbre physiologiste (1857, p. 238 et suiv.).

Le curare est une substance toxique que préparent les tribus sauvages qui habitent certaines régions équatoriales de l'Amérique du Sud. Il est employé pour empoisonner les flèches qui servent à la chasse ou à la guerre. Il a été importé en Europe pour la première fois par Walter Raleigh, en 1595, lors de son retour de la Guyane. Son action sur les animaux a été étudiée par divers savants : par Muschenbroeck, Albinus, Van Swieten ; puis par Bancroft, par Fontana, par Watterton, par Benjamin Brodie et enfin par Cl. Bernard. Cette substance a porté différents noms, suivant le lieu de provenance. Elle a été désignée par les auteurs sous les noms de Woorara, wurali, urari, curare, poison des Ticunas (Fontana), poison des flèches. C'est cette dernière dénomination que les physiologistes allemands employaient le plus souvent il y a quelques années. Mais

ce nom ne saurait être adopté, parce que l'on connaît maintenant un grand nombre de *poisons de flèches*, et que ces divers poisons n'ont pas tous les mêmes propriétés physiologiques.

Il est assez difficile, aujourd'hui encore, de se procurer du curare. Bien que plusieurs voyageurs aient assisté à la préparation de cette substance, le curare que nous avons à notre disposition nous vient exclusivement des peuplades indigènes de l'Amérique du Sud, principalement du Brésil, et on ne l'obtient qu'en faibles quantités. Il est contenu dans des calebasses ou dans de petits vases grossiers en argile. D'une façon générale, celui des calebasses, comme l'a dit M. Cl. Bernard, est moins actif que celui des vases d'argile.

On sait maintenant d'une façon certaine que le curare est un extrait aqueux végétal et peut être parfois un suc végétal solidifié par évaporation. Le plus souvent, il s'agit d'un extrait aqueux obtenu par décoction des écorces de la tige et de la racine de certaines lianes de l'Amérique Méridionale, principalement des contrées arrosées par l'Amazone et ses affluents, par l'Orénoque, le Rio Negro, le Parana. C'est une substance brun-noirâtre, solide, cassante, d'aspect résinoïde sur les surfaces de cassure. Le curare se dissout dans l'eau d'une façon incomplète : c'est-à-dire que cette solution aqueuse est trouble, brunâtre ; elle exhale une odeur un peu vireuse, analogue d'ailleurs à celle de beaucoup d'autres extraits végétaux. Le curare offre des variétés de composition, suivant qu'il est préparé par telle ou telle tribu, car les effets qu'il produit sur les animaux ne sont pas toujours absolument identiques ; mais ces différences cependant

ne sont pas telles que l'action caractéristique de cette substance puisse faire défaut.

D'après les renseignements donnés par les voyageurs, il est probable que le curare contient l'extrait de plusieurs plantes différentes, parmi lesquelles se trouvent toujours des lianes de la famille des strychnées. Ce sont ces lianes qui renferment la substance toxique paralysante contenue dans le curare. On a prétendu qu'il entrait aussi, dans la composition de cet agent toxique, des matières animales, provenant d'espèces particulières de fourmis, ou de serpents venimeux, ou de crapauds, etc. On peut affirmer en toute assurance que le curare dont nous nous servons dans nos laboratoires ne contient pas de venin de crapaud, — à moins que le venin de tous les crapauds n'ait pas la même action sur les vertébrés; — car ce venin, celui que nous connaissons, détermine chez les mammifères, les oiseaux, les reptiles, les batraciens, un arrêt complet du cœur. Or, si le curare agit sur le cœur, son action sur cet organe n'a rien de comparable à celle du venin de crapaud. J'en dirai autant du venin cutané de la rainette du Choco (*Phyllobates chocoensis*). Les indigènes de la Colombie enduisent de ce venin l'extrémité des flèches destinées à la chasse. J'ai eu à ma disposition deux de ces flèches et les expériences que j'ai faites sur des grenouilles ont montré que l'action de ce venin n'a aucune ressemblance avec celle du curare.

Pour les autres substances dont on a indiqué la présence possible dans le curare, nous ne pouvons rien affirmer. Seulement nous pouvons répéter que la propriété toxique spéciale du curare n'est pas due à ces

substances, mais probablement au suc de certaines strychnées. Disons toutefois que Cl. Bernard a fait sur des grenouilles quelques expériences avec l'extrait des fruits du *Paullinia cururu*, et que cet extrait a produit des effets semblables à ceux que détermine le curare.

Des renseignements nouveaux sont venus, dans ces derniers temps, compléter ceux que nous possédions déjà. Ils nous ont été fournis par M. Richard Schomburgk[1], par M. Jobert[2], par MM. Couty et de Lacerda[3], par M. Crevaux[4], par M. Gubler[5], par M. J. Planchon[6]. D'après le dernier de ces auteurs, la plante qui donne au curare son action spéciale n'est pas la même dans tous les pays où les indigènes fabriquent ce poison. Dans la Guyane anglaise, c'est surtout le *strychnos toxifera* qui fournit la substance paralysante; on y joint le suc du *strychnos schomburgkii* et celui du *strychnos cogens;* dans les pays de la haute Amazone, c'est le *strychnos castelnœana* associé souvent au *cocculus toxiferus;* dans la région du Rio Negro, c'est le *strychnos Gubleri* (Planchon); enfin, dans la haute Guyane française, c'est un strychnos qui est nommé[1] *ourari* ou *urari* sur les rives du Parou (un des affluents de l'Amazone) et que M. Planchon propose

1. Anal. d'une brochure du Dr R. Schomburgk (*La France médicale*, 31 mars 1880).
2. *Comptes-rendus de l'Acad. des sc.*, 14 janvier 1878, et *Soc. de biol.*, 14 décembre 1878 et 11 oct. 1879.
3. *Comptes-rendus de l'Acad. des sc.*, 1879, 27 octobre.
4. *Observations fournies par un voyage dans l'Amérique équatoriale* (*Comptes-rendus de l'Acad. des Sc.*, 15 décembre 1879, et *Journal officiel*, 29 décembre 1879).
5. *Mém. pour servir à l'histoire naturelle, chimique et physiologique du curare* (*Journal de thérapeutique*, 25 avril 1879, p. 282 et suiv.).
6. *Sur les plantes qui servent de base aux divers curares* (*Comptes-rendus de l'Acad. des Sc.*, 19 janvier 1880).

d'appeler *strychnos Crevauxii*. On voit, en somme, que ce sont des strychnos qui fournissent la matière active spéciale des diverses variétés de curare et il est hors de doute que d'autres plantes de la même famille, végétant dans l'Amérique méridionale, contiennent une certaine quantité de ce principe actif. C'est ce que démontrent bien les recherches de M. Jobert et surtout de MM. Couty et de Lacerda sur le *strychnos triplinervia*. Ces derniers expérimentateurs ont constaté que l'extrait aqueux de la tige de cette plante agit sur les animaux de la même façon que celui des *strychnos toxifera*, *castelnœana*, etc. Le groupe des *strychnées* contient donc des plantes qui sont loin d'agir sur les animaux d'une façon toujours identique. L'extrait de noix vomique est, en effet, le type des poisons convulsivants, et, d'autre part, le curare est le type des poisons paralysants. On voit combien est inexacte l'idée qui avait été émise, et d'après laquelle les principes contenus dans les plantes d'un même groupe naturel devraient avoir une action toxique ou médicamenteuse analogue[1]. Du reste, il n'est pas difficile de citer une autre dérogation, tout aussi frappante, à cette prétendue loi. La famille des solanées fournit divers alcaloïdes qui possèdent des propriétés toxiques tout à fait différentes : la *solanine*, la *nicotine*, l'*atropine*.

Le principe actif du curare est un alcaloïde dont MM. Boussingault et Roulin avaient déjà soupçonné l'existence, mais qui n'a été isolé qu'en 1865 par

1. Il est toutefois intéressant de dire, à ce propos, que certains strychnos qui contiennent le principe actif du curare peuvent fournir aussi une matière convulsivante. C'est ce qui a été démontré par MM. Couty et

M. Preyer, à l'instigation de Cl. Bernard. La curarine, d'après Cl. Bernard, aurait une action physiologique tout à fait semblable à celle du curare; mais elle serait environ vingt fois plus active que le curare dont elle a été extraite (curare de calebasses). Un milligramme de curarine, en solution aqueuse, injecté sous la peau, tue un lapin, tandis que, pour tuer un autre lapin de même taille, il faut injecter vingt milligrammes de curare dissous dans une petite quantité d'eau. La curarine est cristallisable, déliquescente. Elle a pour formule $C^{10}H^{15}Az$. Elle peut former des sels cristallisables avec les acides minéraux.

On pourrait, d'après le docteur K. Koch, réussir à déceler l'existence de la curarine dans le sang, dans l'urine, dans les fèces, dans les muscles, au moyen de l'acide sulfurique monohydraté concentré. Cet acide, en présence d'une solution ne contenant même que six centièmes de milligramme de curare, donnerait immédiatement naissance à une coloration rouge, qui deviendrait

de Lacerda. Ces physiologistes ont montré, en effet, que l'on peut extraire quelquefois des fleurs et des fruits du *strychnos triplinervia* une substance agissant à la façon de la strychnine, tandis que la substance toxique contenue dans la plupart des tiges de cette plante est un véritable curare.

M. Gubler supposait — et cette hypothèse, comme il l'indique, avait été émise avant lui par Schroff et par Crum-Brown et Th. Fraser, — que les propriétés caractéristiques du curare pourraient bien appartenir à l'éthyl-strychnine ou à la méthyl-strychnine qui se formerait par une transformation de la strychnine pendant les opérations nécessaires à la fabrication du curare (*loc. cit.*, p. 291). Les expériences de MM. Crum-Brown et Fraser, André Cahours et Jolyet ont démontré que ces dérivés de la strychnine agissent sur les nerfs moteurs de la vie animale comme le curare. Mais l'hypothèse en question perd toute raison d'être, quand on sait que les extraits aqueux ou hydro-alcooliques de l'écorce du strychnos toxifera, du strychnos Castelnœana, etc., préparés à froid, ou même les sucs obtenus directement des plantes vivantes, déterminent des effets de paralysie semblables à ceux du curare des calebasses, des pots d'argile, etc.

ensuite plus foncée et passerait au rose au bout de quelques heures. Avec l'acide sulfurique concentré et le chromate de potasse, on obtiendrait le même résultat que lorsqu'on traite par ces réactifs des solutions de strychnine[1].

— Le curare détermine un affaiblissement progressif de tous les mouvements, soit spontanés, soit réflexes, des muscles de la vie animale. Quant aux mouvements des muscles de la vie organique, ils ne sont atteints qu'à un bien moindre degré, lorsque les animaux ne sont pas soumis à l'influence de doses considérables de ce poison[2].

L'action de cette substance toxique est la même chez tous les vertébrés. On voit se produire chez tous ces animaux une paralysie graduelle et plus ou moins rapide : la locomotion, puis la station, deviennent impos-

1. Anal. in *Gaz. hebdom.*, 1872, p. 285.

2. Tous les *curares* de l'Amérique méridionale ont-ils une action à peu près identique ? Je répondrais par l'affirmative si j'en jugeais seulement par les échantillons variés que j'ai eus entre les mains ; tous ces curares agissaient de la même façon, sauf que les uns étaient doués d'une énergie toxique plus grande que celle des autres : mais un curare du Venezuela, étudié par Gubler, différait évidemment d'une façon notable des curares classiques. Il déterminait chez la grenouille et chez le chien des effets spéciaux d'excitation des centres nerveux et il ne produisait qu'à la longue et à hautes doses seulement, la paralysie ordinaire des muscles à fibres striées (*loc. cit.*, p. 328). Il est incontestable d'ailleurs, comme je l'ai dit plus haut, que l'on trouve quelques différences entre les divers curares, sous le rapport de certaines particularités de leur action. Il est des variétés de curare qui, tout en agissant sur les nerfs moteurs de la vie animale avec autant de puissance que d'autres, ont en outre sur le cœur une légère influence plus ou moins analogue à celle de la digitaline ; d'autres curares, comme l'a bien vu M. Bochefontaine, semblent exercer sur les muscles à fibres striées une faible action vératrinisante, tout en paralysant leurs nerfs comme d'habitude. Il est clair que ces influences surajoutées tiennent aux extraits de certaines plantes que, dans telle on telle tribu, l'on fait entrer, avec l'extrait des strychnos indigènes, dans la fabrication du curare.

sibles ; les mouvements respiratoires cessent bientôt après, et le cœur, qui continue toujours à battre après l'arrêt de la respiration, chez les animaux curarisés, s'arrête au bout de quelques instants, excepté chez les batraciens.

Voici un mammifère, un cobaye, dans le tissu cellulaire sous-cutané duquel on vient d'injecter une assez forte quantité (deux centigrammes) de curare en solution dans de l'eau distillée. Le curare n'a paru produire aucune irritation locale bien marquée, car l'animal est resté tranquille; il ne s'est pas agité, comme cela aurait eu lieu si nous avions injecté un autre agent toxique, tel que l'aconitine ou la vératrine par exemple. Mais vous le voyez s'affaiblir peu à peu; sa tête s'affaisse; il tend à tomber sur le flanc. Vous voyez aussi quelques mouvements comme convulsifs se produire dans les membres. Il fait quelques efforts respiratoires, puis devient immobile. On sent encore le cœur battre. C'est un état de mort apparente qui va faire place, dans deux ou trois minutes, à la mort réelle et définitive, lorsque les battements du cœur cesseront.

Les mouvements spasmodiques des membres, sur lesquels j'appelais votre attention, il y a un instant, se manifestent d'une façon à peu près constante chez les mammifères soumis à l'action du curare. Vous aurez souvent l'occasion de le constater dans les expériences que nous ferons sur des lapins et sur des chiens. L'asphyxie joue certainement un rôle dans la production de ces mouvements spasmodiques; ils ont lieu au moment où les mouvements respiratoires perdent leur ampleur normale et sont sur le point de cesser. Mais ce serait une erreur de les regarder comme dus exclusivement à l'action

irritante qu'exercent l'anoxémie et l'accumulation d'acide carbonique dans le sang sur les parties excitables des centres nerveux. Ces mouvements se montrent effectivement, même chez les animaux (chiens) que l'on soumet à la respiration artificielle avant que la respiration spontanée ait cessé, et, dans ces conditions, ils sont une sorte d'indice que la paralysie curarique s'accomplit. Si l'on n'a injecté qu'une quantité de curare trop faible pour déterminer un engourdissement rapide, ces contractions irrégulières des divers muscles du corps, des membres, du cou, de la face, se reproduisent, à différents intervalles, jusqu'au moment où la paralysie devient complète. Ils ont lieu aussi chez les animaux chloralisés que l'on curarise pendant même qu'ils sont plongés dans un profond sommeil chloralique. On les voit enfin se produire encore au moment où les effets du curare commencent à se dissiper, après qu'on a entretenu artificiellement la respiration pendant un temps qui varie suivant la dose de poison injectée dans le tissu cellulaire sous-cutané ou dans une veine. Ils précèdent toujours le retour des mouvements respiratoires spontanés.

On vient d'introduire sous la peau de la cuisse de ce moineau une petite quantité de solution de curare. Vous voyez avec quelle rapidité le poison agit. Quelques instants se sont à peine écoulés depuis qu'il a été inséré sous la peau, et voici déjà l'oiseau qui ne peut plus voler, qui ne peut même plus se tenir debout : il tombe sur le flanc, fait deux ou trois bâillements et meurt.

Le curare agit aussi avec une grande rapidité sur les reptiles et sur les batraciens surtout : si l'on introduit sous

la peau d'une grenouille une faible quantité de solution de curare, comme on le fait là sous vos yeux, on voit les mouvements s'affaiblir au bout de quelques moments. L'affaiblissement fait de rapides progrès, et, au bout de quelques minutes (deux à cinq), une paralysie complète a envahi l'animal, sans que, d'ordinaire, on ait constaté auparavant des mouvements d'apparence convulsive, comme chez les mammifères, ou même parfois chez les oiseaux.

On peut empoisonner de même les poissons à l'aide du curare introduit dans les muscles. D'après M. J. Steiner, la paralysie des nerfs moteurs de la vie animale est beaucoup plus lente à se produire chez les poissons que chez les autres vertébrés et le retard varierait en raison directe du volume du poisson. Le curare, chez ces animaux, agirait sur l'organe central du mouvement volontaire et sur le centre respiratoire aussi bien que sur les nerfs moteurs : c'est là une interprétation à vérifier.

La paralysie des nerfs électriques, chez les torpilles, serait plus tardive encore que celle des nerfs moteurs [1]. M. Armand Moreau avait déjà constaté la résistance des nerfs électriques à l'action du curare [2], et ses expériences avaient été confirmées, dans une certaine mesure, par Matteucci, M. Marey, Boll. Des embryons de poisson, dont la queue était blessée et que j'avais mis dans une faible solution de curare, s'y sont engourdis et paralysés rapidement : on a constaté quelques légers mouvements

1. J. Steiner, *Sur l'action du curare* (Anal. in *Revue des sciences méd.*, 1876, t. VIII, p. 502).

2. A. Moreau (*Comptes rend. de l'Acad. des sc.*, oct. 1860, et *Ann. des sc. natur.*, 4e série, t. XVIII, 1862, p. 12 et suiv.).

spasmodiques sur place, avant le moment de l'engourdissement complet.

Le curare agit pareillement sur un grand nombre d'invertébrés, mais avec une rapidité qui varie beaucoup. J'ai pu déterminer la paralysie curarique chez des escargots [1], des paludines, de jeunes anodontes, des écrevisses, des larves aquatiques d'insectes, des sangsues [2], des naïs, etc. Il est certain toutefois que la plupart de ces animaux sont moins sensibles à l'action du curare que les vertébrés, et même, pour certains d'entre eux, l'influence du curare est relativement si faible, et il faut, pour obtenir des résultats, employer de si fortes doses de poison, que l'on peut bien conserver des doutes. Ainsi, j'ai injecté 0 gr. 005 à 0 gr. 01 de curare en solution dans 0 gr. 05 à 0 gr. 10 d'eau, dans les tissus de l'abdomen d'écrevisses bien portantes, en faisant pénétrer la canule de la seringue de Pravaz entre deux des anneaux de cette partie du corps. Ces écrevisses remises dans l'eau courante étaient très vives au bout de deux heures et n'avaient offert aucun phénomène passager de paralysie.

D'autre part, la même quantité de curare injectée dans la cavité du corps d'escargots (Helix pomatia) n'a pas produit une paralysie complète. L'animal retiré au fond de sa coquille remuait encore lorsqu'on l'excitait au bout d'une ou deux heures et même le lendemain. D'après M. J. Steiner, le curare n'agirait que sur l'organe central du mouvement volontaire chez ces animaux : je fais encore des réserves relativement à cette interprétation.

1. M. Steiner a pu empoisonner aussi à l'aide du curare des *aplysies*.
2. Voir aussi Cl. Bernard, *Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses*, p. 362 et suiv.

Le curare m'a semblé au contraire n'avoir aucune action sur des planaires, ni sur les polypes d'eau douce, que j'ai vus vivre longtemps dans une faible solution aqueuse de curare. Mais il ne faudrait pas conclure de la résistance des polypes d'eau douce que le curare n'agit pas sur les zoophytes, car il engourdit les *astéries*, les *holothuries*, les *actinies* et les *méduses* [1].

Le curare est facilement absorbé, lorsqu'il est introduit dans le tissu cellulaire sous-cutané. C'est de cette façon qu'on l'emploie le plus souvent lorsqu'on veut curariser des animaux pour les immobiliser et les soumettre à diverses expériences. La puissance toxique du curare, introduit ainsi dans l'économie, est d'ailleurs beaucoup moins grande qu'on ne l'avait cru tout d'abord, d'après des relations très exagérées de quelques voyageurs. Je me souviens que lors des premières expériences qui furent faites dans les laboratoires de Paris, à la suite des recherches de Cl. Bernard, on prenait des précautions attentives pour ne pas mettre de la solution de curare en contact avec des écorchures de la peau. Cette prudence était excessive. Le curare, il est vrai, possède une énergie très-différente suivant sa provenance, et celui qu'on recueille sur les flèches des indigènes de l'Amérique du Sud est encore plus actif, en général, que celui des petits vases d'argile. Toutefois le curare qui recouvre l'extrémité des flèches empoisonnées n'a pas une puissance toxique d'une très-grande intensité, car,

1. Steiner, *Das amerikanische Pfeilgift curare,* Leipzig, 1877, p. 59 et suiv. — C. F. W. Krukenberg, *Das Verhältniss der Toxikologie zu den übrigen biologischen Disciplinen,* p. 11 (Estratto di *Bolletino della Società adriatica di scienze naturali,* vol. V, fasc. I, 1879).

d'après les récits des voyageurs, il faut faire pénétrer plusieurs flèches dans le corps d'un sanglier pour le tuer, et l'animal ne meurt qu'au bout de plusieurs minutes. Quant aux diverses sortes de curare dont nous nous servons dans nos expériences, il en faut de un à deux centigrammes, en injection sous-cutanée, pour tuer un lapin; de cinq à dix centigrammes et quelquefois davantage, pour tuer un chien.

Les grenouilles n'offrent, au contraire, aucune résistance à l'action du curare : elles sont engourdies et paralysées par des doses très faibles, lorsque le poison est inséré sous la peau.

L'absorption est plus rapide, chez tous les animaux, quand le curare est introduit au milieu des masses musculaires, que lorsqu'il est injecté sous la peau, probablement à cause du plus grand nombre de vaisseaux capillaires qu'il rencontre dans les muscles. Mais, même dans ces conditions d'introduction du poison, il s'écoule toujours quelques minutes avant que le premier symptôme d'empoisonnement, c'est-à-dire l'affaiblissement des mouvements de la marche et de ceux qui sont nécessaires pour la station normale des animaux, se manifeste.

Lorsque le curare est introduit dans le tissu cellulaire sous-cutané, à dose toxique, l'engourdissement n'a lieu chez les lapins qu'au bout de quatre, cinq, six minutes; chez les chiens, au bout de dix, quinze et quelquefois même vingt minutes. Ce sont là des données utiles à connaître. Vous savez que l'on a fait, à l'aide du curare, des essais thérapeutiques, chez l'homme. Il est possible que l'on renouvelle ces essais. Il est bon de savoir d'avance au bout de combien de temps les effets caracté-

ristiques du curare doivent se manifester, lorsqu'il est injecté sous la peau, afin de connaître le moment où l'on peut conclure, de l'absence de ces effets, que la dose injectée a été insuffisante pour produire une action quelconque sur l'organisme.

Chez les grenouilles, l'engourdissement curarique commence à se manifester, en général, au bout de deux à cinq minutes. La rapidité des effets varie suivant diverses circonstances. Ils se produisent plus promptement chez les grenouilles rousses que chez les grenouilles vertes, pendant l'été que pendant l'hiver, chez les animaux de petite taille que chez ceux de grande taille, chez les grenouilles émaciées par un long jeûne que sur les individus vigoureux : ils sont plus rapides aussi quand la dose est forte que lorsqu'elle est simplement suffisante pour amener la paralysie complète.

D'autres conditions influent encore sur la rapidité avec laquelle se manifestent les premiers signes de l'action du curare et avec laquelle cette action se complète. Parmi ces conditions, une des plus intéressantes à connaître pour le physiologiste est l'immobilisation des grenouilles soit à l'aide d'épingles traversant les extrémités des membres, soit à l'aide de liens. Il arrive dans certaines expériences que l'on fixe ainsi sur le dos, les membres écartés et plus ou moins tendus, des grenouilles sur lesquelles on veut faire telles ou telles recherches. Si l'on introduit sous la peau d'une jambe, chez ces grenouilles, une quantité de curare supérieure à celle qui suffirait à les paralyser rapidement lorsqu'elles sont laissées en liberté, on voit les mouvements respiratoires continuer à se faire pendant plusieurs minutes : souvent

l'engourdissement n'est pas complet au bout d'un quart d'heure, tandis que la même quantité introduite sous la peau d'autres grenouilles, de même espèce et de même taille, non attachées, détermine une paralysie de tous les mouvements en trois, quatre ou cinq minutes. Il est clair que la différence tient aux embarras circulatoires qui résultent de l'extension et de la diduction plus ou moins forcées des membres, comme aussi des violences auxquelles sont soumises les extrémités des membres. J'ai à peine besoin de dire que cette remarque ne s'applique pas spécialement au curare et que l'absorption de tous les poisons solubles introduits sous la peau des membres est retardée dans ces conditions.

Le curare injecté dans une veine détermine la paralysie complète des mouvements volontaires et réflexes chez les mammifères, avec une rapidité extrême, et à des doses qui n'auraient pour ainsi dire aucune influence paralysante si l'injection était faite dans le tissu cellulaire. Ainsi chez un chien, s'il faut faire une injection sous-cutanée de douze à quinze centigrammes d'un curare de faible énergie toxique, pour abolir les mouvements volontaires au bout d'un quart d'heure, on obtiendra le même effet en moins d'une minute par l'injection de trois centigrammes de ce curare (en solution aqueuse) dans la veine crurale, vers le cœur. Je rappelle ce que j'ai dit dans la première leçon, à savoir que les effets des poisons sont moins durables lorsqu'ils sont injectés dans les veines que lorsqu'ils sont injectés dans le tissu cellulaire.

L'absorption du curare se fait dans les voies digestives beaucoup plus lentement que dans le tissu cellulaire sous-

cutané. Mais la lenteur de l'absorption est plus ou moins grande suivant les animaux, comme aussi suivant que l'estomac est vide ou qu'il est plein d'aliments en digestion.

Le curare introduit dans l'estomac de la grenouille ne tarde pas à être absorbé et à déterminer ses effets ordinaires; toutefois son action est bien moins rapide que lorsqu'il est inséré sous la peau.

Chez les oiseaux, on voit aussi le curare introduit dans le pharynx déterminer, après quelques minutes, ses effets ordinaires, suivis de la mort de l'animal. J'ai constaté ce fait, principalement sur des moineaux : il avait d'ailleurs été indiqué déjà, longtemps auparavant, par Fontana. L'absorption a sans doute lieu dans l'œsophage et dans le jabot.

J'ai vu aussi, comme Fontana, de jeunes cochons d'Inde empoisonnés à la suite de l'introduction d'une certaine quantité de curare dans l'œsophage. Les mammifères ne peuvent donc pas avaler du curare impunément. Ce physiologiste avait aussi noté que l'absorption par les voies digestives est plus prompte lorsque les animaux (mammifères ou oiseaux) sont à jeun que lorsqu'ils sont dans la période de digestion. Cl. Bernard a bien mis hors de doute l'influence de ces conditions. Mais il est incontestable que, même quand ils sont à jeun, les mammifères peuvent avaler, sans être empoisonnés, des doses de curare qui les tueraient infailliblement, si elles étaient injectées sous la peau (Voir la première leçon).

Cl. Bernard a prouvé d'une façon décisive que la lenteur de l'absorption joue le principal rôle dans l'innocuité habituelle du curare introduit dans l'estomac; il

a montré que si le curare, introduit dans les voies digestives d'un mammifère, ne l'empoisonne pas, cela tient à ce que cette lenteur de l'absorption permet au poison de s'éliminer au moins aussi rapidement qu'il est absorbé. On sait que l'élimination du curare se fait par les reins. Si l'on recueille l'urine d'un chien curarisé et soumis à la respiration artificielle pendant deux ou trois heures, et si l'on en fait un extrait aqueux concentré, on peut empoisonner des grenouilles avec cet extrait, et les phénomènes de cette intoxication sont semblables à ceux que produit le curare. Or, comme l'a fait voir Cl. Bernard, chez un chien néphrotomisé ou ayant subi la ligature des deux uretères, c'est-à-dire après une opération qui empêche l'élimination par l'urine, l'empoisonnement a lieu, lorsqu'on introduit dans l'estomac une dose de curare, assez forte il est vrai, mais qui serait inoffensive s'il s'agissait d'un chien intact. Le curare est donc absorbé par la membrane muqueuse des voies digestives, mais si lentement que l'élimination par les reins peut empêcher le poison de se trouver en assez grande quantité dans le sang pour produire des effets toxiques.

L'absorption du curare se fait aussi avec une assez grande lenteur dans l'intestin grêle. On le reconnaît en injectant une dose toxique moyenne de curare dans l'intestin grêle attiré au dehors entre les lèvres d'une incision de la paroi abdominale. Il est même difficile d'empoisonner un chien, de cette façon, comme le prouve l'expérience suivante :

Exp. — Chienne, race terrier, mâtinée, du poids de 9 à 10 kilogrammes environ. L'animal étant attaché sur le dos, on tire hors de l'abdomen, par une plaie faite à la paroi de cette cavité, une anse de

l'intestin grêle et l'on injecte dans cette anse, à l'aide d'une seringue de Pravaz, 0 gr. 10 de curare en solution dans un centimètre cube d'eau. Il suffit de 0 gr. 08 de ce curare, en injection sous-cutanée, pour paralyser profondément un chien de moyenne taille. L'injection dans l'anse intestinale est pratiquée à 2 heures 55.

A 3 heures 15, l'animal ne donnant aucun signe d'action du curare, on injecte dans l'intestin grêle 0 gr. 20 du même curare. On fait rentrer, comme la première fois, l'anse intestinale dans l'abdomen et l'on ferme à l'aide de pinces à pression continue, la plaie des parois abdominales.

A 4 heures 30, nouvelle injection de 0 gr. 20 de curare dans l'intestin grêle.

A 5 heures 30, l'animal n'a encore montré aucun indice d'intoxication. On ferme la plaie au moyen d'une suture entrecoupée.

Le lendemain, l'animal est assez bien portant; il a mangé : il paraît ferme sur ses membres.

Le curare introduit dans le rectum n'y est absorbé aussi que lentement, et les phénomènes caractéristiques de l'intoxication par cette substance ne se montrent que si des doses assez considérables ont été injectées.

La membrane muqueuse vésicale n'a qu'un bien faible pouvoir d'absorption : d'après un grand nombre d'auteurs, elle n'absorberait même pas du tout les substances introduites dans la cavité de la vessie. Toujours est-il que l'on peut injecter une forte quantité de curare dans la vessie chez les mammifères, sans qu'il y ait intoxication.

Ce fait explique pourquoi les effets de la curarisation peuvent se dissiper chez un mammifère soumis à la respiration artificielle. Le curare est peu à peu éliminé de l'économie par les reins, et il va se rendre avec l'urine dans la vessie. Il s'y accumule, parce qu'il n'y a pas de miction pendant tout le temps que dure la paralysie curarique, à moins d'excitation directe ou réflexe de la vessie : s'il était absorbé par la membrane muqueuse

vésicale, cette accumulation n'aurait pas lieu, et le curare, rentrant dans la circulation, maintiendrait indéfiniment la paralysie de l'action des nerfs moteurs sur les muscles. Cette paralysie ne se dissiperait pas, comme elle le fait, après un temps variable de respiration artificielle.

Les expériences de M. Cl. Bernard démontrent que le curare est rapidement absorbé dans les voies respiratoires, lorsque le poison est injecté, par exemple, dans la trachée-artère. Il est bon toutefois de faire remarquer que, pour obtenir la paralysie curarique chez un chien, il faut injecter dans sa trachée-artère une quantité de curare notablement supérieure à celle qui suffit pour produire cet effet lorsqu'il s'agit d'une intoxication par injection sous-cutanée. Ainsi, j'ai pu injecter dans la trachée de chiens d'assez forte taille, à l'aide de la seringue de Pravaz, trente centigrammes de curare en solution dans une faible quantité d'eau sans déterminer le moindre engourdissement. Sur un chien de plus petite taille, la paralysie curarique a été produite en deux minutes environ, à la suite de l'injection de 0 gr. 50 de curare (en solution dans 5 grammes d'eau) dans la trachée-artère. L'animal soumis alors à la respiration artificielle a commencé à respirer spontanément au bout de six heures et à partir de ce moment, il a peu à peu repris la plénitude de ses fonctions.

Les branchies des poissons, des têtards de grenouilles, n'absorbent le curare qu'avec une assez grande lenteur, et lorsqu'on veut que ces animaux, plongés dans une eau tenant en solution du curare, s'empoisonnent rapidement, il est nécessaire de faire une petite incision à la

surface de leur corps. Quand on veut engourdir un têtard de grenouille, pour étudier les tissus de sa queue ou les divers phénomènes de la circulation, on doit le mettre pendant quelques instants dans une faible solution de curare, après avoir incisé le bord de la queue en un point quelconque de sa largeur [1].

La mort, chez les animaux curarisés, est évidemment due à la cessation des mouvements respiratoires spontanés. Les mammifères, les oiseaux, les reptiles, ne peuvent, en effet, entretenir leur sang dans un état d'oxygénation suffisant pour le maintien de la vie que par la respiration pulmonaire ; et cette respiration nécessite l'entrée en jeu de nombreux muscles à fibres striées. Le curare paralyse l'action des nerfs qui animent ces muscles : l'appareil d'inspiration ne peut plus fonctionner, et l'asphyxie survient.

Les nerfs qui fonctionnent dans le mécanisme de l'inspiration sont, de tous les nerfs du corps destinés à des muscles à fibres striées (le cœur excepté), ceux qui conservent le plus longtemps leur action. Le nerf phrénique répond encore pendant un certain temps aux excitations expérimentales directes après que les nerfs des membres, excités de la même façon, ne produisent plus la moindre contraction musculaire. Lorsque les mouvements spontanés reparaissent chez un animal curarisé et

1. Le curare passe assez lentement au travers du placenta, comme le prouvent les expériences de Fehling. Cet expérimentateur a vu, en effet, que la curarisation d'une lapine et d'une chienne, à un moment avancé de la gestation, n'avait exercé aucune influence sur les petits (Citation faite par M. Porak dans sa thèse intitulée : *De l'absorption de médicaments par le placenta,* Paris, 1878, p. 97.)

soumis à la respiration artificielle, on voit bien se produire d'abord des contractions irrégulières, dans diverses parties du corps ; mais les premières contractions régulières, efficaces, se montrent dans les muscles de l'appareil respiratoire, principalement dans le diaphragme. Au début ces contractions sont brusques, peu étendues, ressemblant à une faible secousse de tout le muscle : plus tard elles deviennent plus lentes et plus amples.

Chez les grenouilles, ce sont aussi les mouvements fonctionnels respiratoires, ceux de l'appareil hyoïdien, qui disparaissent en dernier lieu, et ce sont eux qui renaissent les premiers.

Chez les poissons, du moins pour la plupart d'entre eux, chez les têtards à branchies recouvertes, la respiration exige aussi l'intervention de contractions musculaires, pour le jeu des opercules et orifices branchiaux : chez un grand nombre de poissons, des contractions de muscles doivent se faire aussi pour les mouvements rhythmiques d'écartement des lamelles branchiales. Aussi ces animaux, une fois curarisés, meurent-ils par asphyxie.

Chez tous les vertébrés, les mouvements respiratoires s'arrêtent avant les mouvements du cœur. Le cœur, chez les vertébrés supérieurs, continue à battre avec régularité pendant quelques instants.

Si l'on soumet à la respiration artificielle un mammifère, un oiseau ou un reptile, on peut, ainsi que je l'ai déjà rappelé, faire durer pendant plusieurs heures les mouvements du cœur. Les reins, dont la fonction persiste, éliminent peu à peu le curare qui s'accumule dans la vessie, et les nerfs, après un temps variable sui-

vant la quantité de poison, recouvrent progressivement leur action sur les muscles. Watterton, le premier, en 1812, put ainsi, par la respiration artificielle, continuée pendant plus de deux heures, ramener à la vie un animal (âne) empoisonné par du curare. Actuellement, cette influence de la respiration artificielle sur les animaux curarisés est chaque jour mise à profit par les physiologistes. L'immobilisation complète des animaux, chez lesquels, en même temps que la persistance des mouvements du cœur, on constate l'intégrité plus ou moins complète soit des propriétés physiologiques de la plupart des éléments anatomiques, soit des aptitudes fonctionnelles de différents organes et appareils, rend plus faciles et plus précises un grand nombre d'expériences. C'est dans les recherches du Comité de Londres (1835), institué pour l'étude des mouvements du cœur, que, pour la première fois, on fit usage du curare et de la respiration artificielle (sur des ânes), pour faciliter des recherches expérimentales.

Le cœur, chez les batraciens curarisés et non soumis à des insufflations pulmonaires rhythmées, ne s'arrête pas, du moins lorsque la dose de curare n'est pas trop considérable. Voici des grenouilles curarisées, dont le cœur est mis à nu ; vous pouvez voir que les mouvements cardiaques s'exécutent avec la plus grande régularité. Cette persistance des mouvements du cœur est due à l'activité toute particulière de la respiration cutanée chez ces batraciens. Chez eux, les échanges respiratoires qui se font, par l'intermédiaire de la circulation cutanée, entre le sang et l'atmosphère, entretiennent le fluide sanguin dans un état d'oxygénation suffisant pour que l'ap-

pareil cardiaque puisse fonctionner d'une façon durable. Le cœur peut battre ainsi très-régulièrement pendant plusieurs jours, et, si l'on a soin de maintenir la peau dans un état d'humidité convenable, on voit, au bout d'un certain nombre de jours, nombre qui varie suivant la quantité de curare introduite sous la peau, les mouvements respiratoires de l'appareil hyoïdien reparaître, faibles et d'abord rares, puis de plus en plus forts et fréquents. Les mouvements respiratoires des parois abdominales se montrent aussi peu de temps après le retour de ceux de l'appareil hyoïdien, et ce sont les mouvements des membres qui reparaissent les derniers. Finalement, les grenouilles curarisées récupèrent la plénitude de leurs fonctions motrices et reviennent entièrement à l'état normal.

Ainsi, les animaux empoisonnés par le curare peuvent revenir à la vie, soit à la suite d'une respiration artificielle suffisamment prolongée ; soit, lorsqu'il s'agit des batraciens, par le fait de leur respiration cutanée. Les mouvements du cœur persistent dans ces conditions, et, peu à peu, les modifications spéciales, déterminées par le curare dans certains points de la substance organisée, vivante, se dissipent complètement.

Si la dose de curare introduite sous la peau, ou injectée dans les veines, est très-considérable, ces modifications peuvent atteindre un degré tel qu'elles soient irréparables, et alors la respiration artificielle, chez les mammifères, les oiseaux et reptiles, la respiration cutanée, chez les batraciens, ne suffisent plus pour ramener les animaux à la vie. La mort d'ailleurs peut avoir lieu, dans ces conditions, non pas par suite d'une exagéra-

tion des modifications qui ont pour siège les points de rencontre des fibres nerveuses motrices et des faisceaux musculaires striés, mais par suite de l'altération fonctionnelle de plus en plus grave d'organes qui sont plus ou moins respectés par le curare, quand il est absorbé à doses moyennes. Au premier rang de ces organes il faut citer le cœur, dont les mouvements, comme nous le verrons, peuvent finir par s'arrêter chez les animaux trop profondément curarisés, malgré la respiration artificielle ou la respiration cutanée.

CINQUIÈME LEÇON

DU CURARE (*Suite*).

Étude du mécanisme de l'action du curare. — Ce poison ne paralyse ni les centres nerveux, ni les muscles ; mais il paralyse l'action des nerfs moteurs sur les muscles de la vie animale. — Il agit toutefois à un faible degré sur ces muscles.

La paralysie des nerfs moteurs n'est pas due à une abolition de l'excitabilité ou de la conductibilité des fibres nerveuses motrices ; elle a pour cause une modification produite par le poison au niveau des extrémités périphériques de ces nerfs. — Cette modification, dans les premières périodes de la paralysie, empêche, chez les mammifères, la transmission des incitations *volontaires* ou *réflexes* aux muscles, mais elle permet, pendant cette même période, aux excitations *expérimentales* portant sur les nerfs moteurs de provoquer des contractions musculaires. La motricité expérimentale des nerfs de la vie animale est même tout aussi puissante pour le moins à ce moment que dans l'état normal. — Expériences démontrant que les centres nerveux conservent longtemps leur fonctionnement chez les animaux paralysés par le curare. — Chez les mammifères curarisés et soumis à la respiration artificielle, la motricité nerveuse disparaît au bout d'un certain nombre de minutes. — L'action du curare ne porte pas, en réalité, sur les extrémités nerveuses périphériques elles-mêmes, mais bien sur les points de rencontre intime entre ces extrémités et la substance propre des faisceaux musculaires. — La paralysie des nerfs moteurs ne se produit pas au même moment dans tous ces nerfs. — L'indépendance de l'irritabilité musculaire peut-elle être mise hors de doute à l'aide des résultats fournis par l'étude du curare ?

Après avoir passé en revue les principaux effets du curare sur les vertébrés et sur quelques espèces des principaux groupes du Règne animal, nous abordons

l'examen de la question qui nous préoccupe surtout, comme je l'ai dit, dans ces études sur les substances toxiques et médicamenteuses. Il nous faut chercher à déterminer le mécanisme de l'action du curare.

La paralysie des mouvements volontaires et réflexes, produite par le curare dans le domaine de la vie animale, peut dépendre, ainsi que je l'indiquais dans ma première leçon : 1° ou de l'abolition des fonctions des centres nerveux ; 2° ou de l'abolition de l'action des nerfs moteurs sur les muscles ; 3° ou de l'abolition de la propriété physiologique des muscles, c'est-à-dire de la contractilité.

Le dernier de ces modes d'explication peut tout d'abord être éliminé. Une expérience très-simple, celle-là même qui a servi de point de départ aux recherches de M. Cl. Bernard, démontre, en effet, que les propriétés physiologiques des faisceaux musculaires striés ne sont pas atteintes d'une façon bien apparente par le curare. Cette expérience, que je fais devant vous, consiste à mettre à nu, sur une grenouille curarisée, le nerf sciatique au milieu de la cuisse, et à électriser comparativement, d'une part ce nerf, et d'autre part les muscles de la jambe, même au travers de la peau.

J'ai soulevé le nerf sciatique sur une baguette de verre ; je l'électrise avec une pince de Pulvermacher, donnant de forts courants galvaniques. Vous voyez que le membre reste absolument immobile. Je porte les extrémités de la pince galvanique sur la peau qui recouvre le muscle gastro-cnémien : immédiatement des contractions très-vives se produisent. Les contractions sont encore plus fortes dans les muscles de la cuisse, mis à nu

pour la recherche du nerf, lorsque je les touche avec les extrémités de la pince galvanique.

La galvanisation comparative des muscles à fibres striées et des nerfs moteurs d'une autre région du corps donnerait les mêmes résultats.

Cette expérience prouve donc non-seulement que les faisceaux musculaires striés conservent leur propriété physiologique caractéristique, c'est-à-dire leur contractilité, mais encore que les nerfs moteurs ont perdu leur action sur ces faisceaux. Du même coup, nous avons donc éliminé une des hypothèses à l'aide desquelles on pourrait, *à priori*, expliquer la paralysie des mouvements volontaires et réflexes, produite par le curare, et nous avons prouvé l'exactitude d'une autre de ces hypothèses, celle qui attribue cette paralysie à l'abolition de l'action des nerfs moteurs sur les muscles de la vie animale. Bien que nous soyons ainsi en possession d'une explication suffisante, cependant nous ne sommes pas en droit de nous prononcer sur la première hypothèse, celle qui supposerait une impuissance motrice des centres nerveux. Il serait possible que cette impuissance existât en même temps que la paralysie des nerfs moteurs. L'expérience précédente ne nous fournit aucun renseignement sur l'état des centres nerveux chez les animaux curarisés : nous aurons donc à étudier, d'une façon spéciale, ce point de l'histoire des effets physiologiques du curare.

On a recherché jusqu'à quel point les muscles conservent leurs propriétés physiologiques chez un animal curarisé. On a constaté que le courant propre des muscles est normal, dans ces conditions. Les tracés myo-

graphiques pris sur une grenouille curarisée sont les mêmes ou à peu près, que ceux que donnent les muscles d'une grenouille intacte : c'est là encore un fait sur lequel j'appelle votre attention, parce que vous nous verrez plus tard étudier, à l'aide du myographe, sur des grenouilles curarisées, l'action de diverses substances toxiques sur les muscles ; et vous saurez d'avance que la curarisation ne détermine pour ainsi dire aucune modification préalable de la contractilité musculaire. Si je disais qu'il n'y a absolument aucune modification de cette contractilité, j'irais un peu au delà de la réalité; il y a, comme l'a indiqué M. Rosenthal, une très-légère diminution de l'énergie de cette propriété physiologique ; mais cette diminution est tellement faible qu'on peut réellement ne pas en tenir compte dans la plupart des recherches myographiques. Ainsi, dans mes premières expériences sur ce sujet, j'ai constaté que le minimum du courant faradique nécessaire pour faire contracter le muscle gastro-cnémien, sur une grenouille non curarisée, était atteint lorsque, dans l'appareil dit de du Bois-Reymond dont nous nous servons (animé par une pile de Grenet moyen modèle), la bobine au fil induit avait parcouru sur la coulisse un trajet de 39 centimètres[1]; tandis que, chez une grenouille curarisée depuis une demi-heure et chez laquelle le cœur battait d'une façon très-régulière, le minimum du courant induit, pouvant faire contracter le gastro-cnémien, était atteint lorsque la bobine au fil induit était écartée de son point

1. La glissière de notre appareil est graduée en centimètres. La bobine au fil inducteur a 12 centimètres de longueur, tout compris, de telle sorte qu'elle n'est découverte complètement que lorsque la bobine au fil induit a parcouru 12 centimètres sur la glissière.

de départ par un intervalle de 36 centimètres. Il est vrai que, sur la grenouille non empoisonnée, pour éviter les mouvements spontanés, on avait coupé complètement le corps en travers, en arrière de la moelle, de telle sorte que l'expérience était faite sur le train postérieur entièrement séparé de la moelle épinière : or, dans cette condition, quand la section transversale du corps de l'animal est récente, la motricité nerveuse et la contractilité musculaire sont plutôt augmentées que diminuées.

J'ai répété, depuis lors, les expériences dans des conditions plus comparables et je n'ai pas observé de différence bien nette, sous le rapport du degré de l'excitabilité, entre les muscles d'une grenouille curarisée et ceux d'une grenouille non curarisée. On cherchait, à l'aide de l'appareil à chariot, en éloignant de plus en plus la bobine au fil induit de la bobine au fil inducteur, le minimum du courant faradique pouvant faire contracter les muscles gastro-cnémiens mis à nu sur trois grenouilles de même espèce et de même taille. Deux de ces grenouilles étaient curarisées : l'une d'elles avait été laissée intacte, sauf la mise à découvert du muscle gastro-cnémien d'un des membres postérieurs. Le train postérieur de l'autre grenouille curarisée avait été détaché du tronc de l'animal par une section transversale passant en arrière de la terminaison de la moelle épinière. La même opération avait été pratiquée sur la grenouille non curarisée. Vingt minutes après avoir pris ces dispositions préalables, on soumit le muscle gastro-cnémien de ces grenouilles à l'influence de courants de plus en plus faibles. Or, on constata que le courant minimum nécessaire pour obtenir des contrac-

tions était le même pour les trois conditions. Une heure après la section transversale du tronc sur une des grenouilles curarisées et sur la grenouille non empoisonnée, la contractilité était au moins aussi forte que lors du premier essai. On obtenait encore des contractions partielles, très-légères, du muscle gastro-cnémien, sur les trois grenouilles, en faisant glisser la bobine au fil induit sur la coulisse jusqu'à 43 centimètres de son point de départ (le point où les deux bobines se recouvrent exactement). C'était la limite au delà de laquelle le courant induit était trop faible pour provoquer une contraction visible.

Il ne faudrait pourtant pas se refuser à admettre une action quelconque du curare sur la contractilité musculaire : cette contractilité est évidemment modifiée par le curare; mais la modification, je le répète, est si légère, qu'elle ne peut pas jouer le moindre rôle dans les effets du poison. Les deux expériences suivantes montrent le degré et le sens de cette modification.

Exp. I. — Le 17 janvier 1880, on injecte dans la cavité abdominale d'une grenouille verte, 30 à 35 centigrammes d'eau contenant en solution 0 gr. 35 de curare. Paralysie complète au bout de deux à trois minutes.

Le 18 janvier, 24 heures après l'injection de curare, à 2 heures de l'après-midi, on coupe en travers cette grenouille au niveau des dernières vertèbres abdominales. On enlève l'une des cuisses et l'autre membre, le gauche, est disposé de façon à pouvoir prendre un tracé myographique du muscle gastro-cnémien.

On prépare de la même façon une grenouille non empoisonnée, et le muscle gastro-cnémien du côté gauche est mis en rapport avec l'autre excitateur du même myographe, de telle sorte que les deux muscles, exactement au même moment, sont soumis à la même excitation électrique.

D'autre part on a disposé un signal Déprez de façon que l'extrémité de son style soit absolument alignée avec les extrémités des plumes métalliques du myographe sur le cylindre enregistreur.

Ces préparatifs faits, on prend un premier tracé de contractions musculaires à 4 heures 20. Il y a une seule contraction par tour complet du cylindre, parce qu'il n'y a qu'une interruption par tour.

On prend un second tracé à 4 heures 35; un troisième, à 4 heures 45 ; un quatrième à 5 heures 10.

La hauteur de la course verticale des leviers est assez considérable. Elle varie de 16 à 10 millimètres pendant la durée de l'expérience. Cette hauteur est certainement un peu plus grande chez la grenouille non empoisonnée que chez la grenouille curarisée.

Il n'y a pas de différence bien notable entre les deux gastro-cnémiens sous le rapport du temps qui s'écoule entre l'excitation galvanique et le début de la contraction : ce temps est presque nul sur le tracé; cependant s'il y avait une différence, ce serait certainement le muscle non curarisé qui entrerait le premier en contraction. D'autre part, la ligne d'ascension du levier est plus verticale pour le muscle non curarisé : enfin la base de l'étroite colline qui répond à chaque contraction est plus large pour le muscle curarisé, ce qui indique une durée un peu plus longue de la contraction (comme si le curare employé avait une très légère action analogue à celle de la vératrine).

La seconde expérience a donné des résultats semblables à ceux que nous venons de voir.

Exp. II. — Le 19 janvier 1880, on injecte sous la peau de l'abdomen d'une grenouille verte 4 centigrammes de curare en solution dans 30 centigrammes d'eau. La grenouille est complètement paralysée au bout de deux minutes et demie.

Le 20 janvier, on prépare cette grenouille, dont le cœur bat bien, comme celle qui a servi à l'expérience précédente et l'on dispose de même à côté du membre mis en expérience le membre correspondant d'une autre grenouille non curarisée. Les deux gastro-cnémiens sont mis en rapport avec les excitateurs d'un myographe approprié et un signal Déprez marque exactement sur le cylindre enregistreur le moment où les muscles sont soumis à l'excitation électrique.

La comparaison du tracé des contractions du gastro-cnémien curarisé et du tracé de celles du muscle non curarisé donne les mêmes résultats que dans l'expérience précédente. Seulement la hauteur des collines est, à peu de chose près, la même pour les deux muscles. Mais il y a aussi un très léger retard, à peine appré-

ciable, pour le début de la contraction du muscle curarisé et la base de la colline de contraction du muscle curarisé a une largeur à peu près double de celle de la colline de contraction du muscle empoisonné. La ligne d'ascension du levier est de même presque verticale pour le muscle non curarisé et elle est plus oblique pour le muscle curarisé.

Ainsi, il ressort de ces expériences que les modifications de la contractilité musculaire, révélées par l'étude graphique des contractions provoquées, consistent principalement en une très faible augmentation (si elle existe réellement) de la période d'excitation latente, en une rapidité moins grande de la production du summum de la contraction, en une durée un peu plus longue de la contraction : quant à la force de la contraction, elle reste intacte ou n'est que bien peu diminuée.

Dans une thèse récente sur l'élasticité musculaire [1], M. Boudet de Pâris croit pouvoir conclure de ses expériences que la contractilité musculaire, chez les grenouilles empoisonnées par le curare, est atteinte assez rapidement et qu'elle s'affaiblit même plus rapidement que la motricité nerveuse, lorsque la dose de poison injectée sur la peau est très faible. Je n'ai rien vu de semblable dans aucune des nombreuses expériences que j'ai faites sur ce sujet : les faits que je viens de rapporter ne laissent aucun doute sur la longue persistance de l'état normal (ou à peu près) de la contractilité chez les grenouilles curarisées.

Donc nous pouvons répéter, en toute assurance, que ce n'est pas en modifiant la contractilité des muscles

1. Boudet de Pâris, *De l'élasticité musculaire*, Paris, 1880; p. 85 et suiv.

à fibres striées que le curare détermine la paralysie des mouvements de ces muscles[1].

Nous avons vu, au contraire, que l'action normale des nerfs sur les muscles est devenue impossible. Les nerfs sur lesquels portent nos excitations expérimentales, les nerfs sciatiques, par exemple, sont des nerfs mixtes, comprenant, en même temps que des fibres nerveuses motrices, des fibres sensitives et des fibres sympathiques (vaso-motrices et autres). Nous aurons donc à examiner si le curare abolit simultanément l'action physiologique de ces différentes fibres nerveuses : c'est une question que nous réservons. Nous ne nous occupons, en ce moment, que des fibres qui innervent les muscles striés et qui, dans l'état normal, servent à mettre en jeu la contractilité de ces organes.

La cessation de l'action des nerfs sur les muscles, chez les animaux curarisés, peut être due : 1° ou bien à l'abolition de l'excitabilité des fibres nerveuses, dans toute leur longueur ; 2° ou bien à l'abolition de la conductibilité de ces fibres ; 3° ou bien enfi à l'impossibilité

1. On voit parfois, chez des animaux curarisés, chez des grenouilles par exemple, des contractions fibrillaires spontanées se produire dans certains muscles. Ce sont là des phénomènes de contraction *idio-musculaire*, selon l'expression de M. Schiff : ils ne sauraient être invoqués pour affirmer qu'il reste encore, chez les animaux curarisés, un vestige de motricité nerveuse. La même remarque s'applique aux contractions fibrillaires et fasciculaires que l'on observe dans le tissu musculaire de la langue, à la suite de la section du nerf hypoglosse, longtemps après que le bout périphérique de ce nerf a perdu toute motricité, contractions qui subsistent chez les animaux curarisés et soumis à la respiration artificielle[1].

1. E. Bleuler et K. Lehmann. *Ueber die in der Zunge nach Hypoglossus Durchschneidung auftretenden Fibrillärbewegungen* (Centralblatt f. w. Med. ; 1880, p. 248.)

du passage de l'excitation des fibres nerveuses excitées aux faisceaux musculaires correspondants.

Des expériences très-nettes nous conduisent à penser que c'est de cette dernière façon que se produit la paralysie des muscles à fibres striées, chez les animaux curarisés.

Je répète devant vous l'une des expériences faites par M. Cl. Bernard. Voici une grenouille sur laquelle on a lié toute la partie supérieure de la cuisse droite, à l'exception du nerf sciatique. On a même coupé entièrement le membre, le fémur y compris, au-dessous de la ligature, en respectant le nerf. La partie inférieure de la cuisse, la jambe et le pied du côté droit ne communiquent donc plus avec le reste du corps que par le nerf sciatique correspondant. On vient d'introduire, il y a quelques minutes, une gouttelette d'une solution de curare sous la peau d'un des membres antérieurs, et l'animal est actuellement paralysé. Vous voyez que le tronc, la tête, les membres antérieurs et le membre postérieur gauche sont absolument privés de mouvements volontaires ou réflexes. Au contraire, la jambe droite est encore à demi fléchie sur la cuisse, et le pied est lui-même dans la flexion. Si l'on cherche à étendre ces parties, on éprouve une notable résistance, et, dès qu'on cesse de les tenir, elles reprennent vivement leur attitude normale de flexion. Si l'on remue le corps de l'animal, on peut voir la jambe et le pied du côté droit exécuter des mouvements qui paraissent spontanés et qui peuvent, par une seule excitation de cette sorte, se répéter plusieurs fois de suite. Si l'on touche, avec les extrémités d'une pince galvanique, le nerf sciatique droit dans la région où il

est à découvert, on provoque des mouvements énergiques dans la jambe et le pied du côté correspondant. Or, le tronc du nerf sciatique droit, les nerfs lombaires qui le forment, et les racines antérieures de ces nerfs ont été, comme les autres nerfs, en contact avec le sang chargé des principes toxiques du curare, puisque la circulation n'est interrompue que dans la partie inférieure du membre postérieur droit. Si le curare agissait sur les fibres nerveuses elles-mêmes, en pénétrant jusque dans leur intérieur et en abolissant les propriétés physiologiques de leurs parties constituantes, il est clair que le nerf sciatique du côté droit devrait avoir perdu, chez cette grenouille, comme les autres nerfs, son excitabilité et sa conductibilité : les mouvements de la jambe et du pied du côté droit devraient donc être paralysés comme ceux des parties homologues du membre postérieur gauche.

Ce résultat expérimental nous autorise à affirmer que le curare ne détruit ni l'excitabilité, ni la conductibilité des fibres nerveuses dans le tronc des nerfs.

Une expérience, analogue à la précédente, montre que les fibres nerveuses conservent leurs propriétés physiologiques, non seulement dans le tronc des nerfs mixtes, mais encore dans leurs branches et leurs ramifications, au moins jusqu'à une très-faible distance de leurs terminaisons périphériques. Cette expérience a été faite par M. Cl. Bernard et par M. Kölliker ; je l'ai répétée nombre de fois. On met à découvert sur une grenouille le muscle gastro-cnémien d'un des membres postérieurs, on le détache des os à ses deux extrémités ; puis on lie, ou l'on coupe même les vaisseaux qui se rendent à ce

muscle, en laissant intact le filet nerveux qui y pénètre. Le muscle n'est plus alors en relation avec le reste du corps que par ce filet nerveux. On curarise la grenouille, en introduisant une petite quantité de curare, soit sous la peau du dos, soit sous la peau d'un des membres antérieurs. Lorsque l'intoxication est complète, on voit qu'en imprimant un mouvement un peu brusque au corps de l'animal, ou bien en pinçant un des doigts d'un des membres antérieurs, ou bien en électrisant un point quelconque du corps avec une pince galvanique de Pulvermacher , on provoque une contraction du muscle gastro-cnémien qui n'a pas reçu de sang chargé des principes toxiques du curare. De tous les muscles du corps, c'est le seul qui se contracte. Le tronc du nerf sciatique et ses branches de division à la partie inférieure de la cuisse ont donc conservé leurs propriétés physiologiques, bien qu'ils aient été, comme les autres nerfs, soumis à l'influence de ce sang.

Pour compléter la démonstration, il suffit de mettre à nu le tronc du nerf sciatique, ou les nerfs lombaires qui le forment, du côté où le muscle gastro-cnémien a été préparé pour l'expérience. Si l'on électrise ce tronc nerveux ou ces nerfs, on voit le muscle gastro-cnémien entrer en contraction, tandis que tous les autres muscles du membre restent absolument inertes. Puisque les fibres nerveuses, destinées à ce muscle, ont conservé leurs propriétés dans le nerf sciatique, il doit évidemment en être de même des fibres nerveuses de ce tronc, qui se rendent aux autres muscles du membre inférieur ; et puisque ces muscles ne se contractent pas, comme le gastro-cnémien, lorsqu'on électrise le nerf sciatique,

cela ne peut tenir qu'à une modification portant sur les extrémités périphériques des fibres que leur fournit ce nerf. Cette expérience met donc bien ainsi hors de doute la persistance de l'excitabilité et de la conductibilité des fibres nerveuses motrices, dans leur trajet du centre nerveux jusqu'à leurs terminaisons périphériques. Ce qui autorise à supposer que cette persistance des propriétés physiologiques des fibres nerveuses a lieu jusqu'à ces terminaisons, c'est qu'il semble tout à fait probable que le curare doit respecter les fibres nerveuses munies de myéline, au moins jusqu'aux points où leur structure éprouve des modifications, c'est-à-dire jusqu'à leur pénétration dans les faisceaux musculaires primitifs.

Enfin, je vous citerai encore une autre expérience qui parle absolument dans le même sens. M. Cl. Bernard enlève les deux muscles gastro-cnémiens d'une grenouille, en détachant, en même temps que ces muscles, le filet nerveux qui y pénètre et les nerfs sciatiques d'où provient ce filet : il verse dans deux verres de montre une certaine quantité d'une solution aqueuse assez forte de curare : puis, dans la solution que contient l'un des verres, il fait plonger l'un des muscles, en disposant les nerfs de telle sorte qu'ils soient maintenus hors de la solution; dans la solution que contient l'autre verre, au contraire, il immerge le nerf et il place le muscle gastro-cnémien hors du verre. Après quelques minutes, on examine, à l'aide de l'électricité, l'état physiologique des deux nerfs. On constate que le nerf qui a été plongé dans la solution de curare a conservé son action sur le muscle ; lorsqu'on électrise ce nerf, on provoque de fortes contractions du muscle gastro-cnémien : au con-

traire, le nerf sciatique, qui se distribue au muscle retiré de la solution de curare et qui lui-même n'a pas été en contact avec cette solution, a perdu toute influence sur ce muscle. Il est clair que la différence entre les résultats de ces deux expériences est due à ce que, dans un cas, les extrémités périphériques du nerf ont baigné avec les faisceaux musculaires correspondants dans la solution de curare et ont subi l'atteinte directe de ce poison, tandis que, dans l'autre cas, elles ont été préservées de cette atteinte. J'ai répété aussi cette expérience dès mes premières études sur le curare, et j'ai constaté l'exactitude des faits signalés par M. Cl. Bernard.

Fontana avait déjà vu, du reste, qu'on peut envelopper le nerf sciatique d'un animal dans un linge imbibé d'une solution de curare, et le laisser dans cette condition pendant une douzaine d'heures sans lui faire perdre sa motricité, à condition, bien entendu, que toutes les précautions soient prises pour empêcher le curare d'aller se mettre en contact avec les muscles qu'innerve le sciatique.

Tous ces résultats expérimentaux concourent à prouver que c'est bien au niveau des extrémités périphériques des fibres nerveuses motrices que se produisent, sous l'influence du curare, les modifications qui rendent impossible l'action physiologique de ces fibres sur les faisceaux musculaires striés primitifs.

Ici se présente une question semblable à celle dont j'ai dit un mot à propos de l'état des muscles chez les grenouilles curarisées. Les nerfs moteurs destinés aux muscles à faisceaux striés conservent, ainsi que nous venons de le voir, leurs propriétés physiologiques : mais ces propriétés sont-elles absolument intactes? Il

n'est guère possible de faire une réponse catégorique à cette question ; mais on peut dire cependant que s'il excite des modifications de ces propriétés, elles sont bien peu prononcées.

Non-seulement les nerfs d'un animal curarisé possèdent encore leur excitabilité et leur conductibilité, mais il est facile de constater que les phénomènes électriques dont ils sont ou peuvent être le siége se manifestent dans ces nerfs comme dans ceux d'un animal non empoisonné. C'est ainsi qu'ils offrent le *courant nerveux* normal ou la *force électro-motrice* normale.

D'après M. Otto Funke et de Bezold, cette force serait même un peu accrue dans les nerfs de ces animaux curarisés. M. H. Roeber a constaté aussi cette augmentation du pouvoir électro-moteur des nerfs chez des animaux curarisés, et il propose pour ce fait l'explication à l'aide de laquelle il croit pouvoir rendre compte de l'accroissement du pouvoir électro-moteur des muscles, observé par de Bezold, Funke, Valentin, dans les mêmes conditions. Pour lui, dans un cas comme dans l'autre, la force électro-motrice serait accrue par suite de la paralysie des nerfs vaso-moteurs, produite par le curare. La nutrition intime serait activée dans les muscles et dans les nerfs, et, conséquemment, les phénomènes électriques se manifesteraient avec plus d'intensité [1].

D'autre part, on peut provoquer dans les nerfs de ces animaux la manifestation du phénomène, découvert par

1. Il est permis de douter de la valeur de cette hypothèse, surtout en ce qui concerne les nerfs : le curare n'agit que peu énergiquement, à dose ordinaire, sur l'appareil vaso-moteur ; en outre, il n'est guère admissible qu'une activité un peu plus grande de la circulatiou sanguine dans les troncs nerveux puisse modifier rapidement l'état physique et physiologique des fibres nerveuses qui les constituent.

M. du Bois-Reymond et auquel il a donné le nom de force *électro-tonique*. Enfin, on peut observer aussi dans ces nerfs cet autre phénomène, découvert par le même auteur, et qu'il a désigné sous le nom de *variation négative*.

Il est donc hors de doute que l'action paralysante du curare ne dépend pas d'un affaiblissement des propriétés physiques et physiologiques des fibres nerveuses qui se rendent aux muscles à faisceaux primitifs striés. Il s'agit, par conséquent, d'un poison qui paralyse les mouvements exécutés par ces muscles, sans annihiler la contractilité musculaire et sans anéantir la névrilité [1]. Comme nous avons constaté que les excitations portant directement sur les nerfs ne produisent plus de contractions des muscles à faisceaux musculaires striés, nous n'avons plus qu'une hypothèse à imaginer pour expliquer ce fait, paradoxal en apparence, à savoir : que, chez un animal profondément curarisé, les nerfs, qui ont conservé leurs propriétés physiologiques, ne peuvent plus provoquer de contractions des muscles, ces derniers organes ayant aussi conservé leurs propriétés physiologiques. Cette hypothèse, la voici : les excitations, portant sur les fibres nerveuses motrices, sont conduites par ces fibres jusqu'aux faisceaux musculaires striés; mais, arrivées là, elles ne se transmettent plus à ces fais-

1. M. Onimus a soutenu récemment « que le curare n'agit pas sur « toutes les parties des nerfs moteurs, qu'il n'empoisonne que les troncs « nerveux et qu'il laisse intacts aussi bien les filets terminaux que les « centres. » Les raisons données par M. Onimus à l'appui de son opinion ne me paraissent pas avoir une grande valeur et d'ailleurs l'une de ses assertions, à savoir que le curare n'empoisonne que les troncs nerveux, est manifestement contredite par les plus simples expériences. (Onimus, *Du mode d'action du curare...; Bulletin de l'Acad. de méd.*, 9 déc. 1879.)

ceaux, et ceux-ci, par conséquent, ne se contractent pas sous l'influence excitatrice comme dans l'état normal [1].

Comment a lieu cette interruption dans la communication normale des excitations des fibres nerveuses motrices aux faisceaux musculaires primitifs striés? M. Otto Funke et d'autres physiologistes, dès avant qu'on eût étudié bien attentivement le mode de connexion qui unit les fibres nerveuses aux faisceaux musculaires primitifs, avaient pensé qu'il devait y avoir là, au point d'union de ces deux sortes d'éléments anatomiques, une substance intermédiaire servant à la communication des excitations des fibres nerveuses aux faisceaux musculaires, substance qui devait être modifiée d'une façon spéciale par le curare [2]. Cette modification, dans l'hypothèse de ces physiologistes, était telle qu'elle s'opposait absolument au passage des excitations des fibres nerveuses aux faisceaux musculaires.

Les recherches approfondies, faites un peu plus tard, sur les relations intimes entre ces éléments anatomiques, firent bientôt découvrir une disposition spéciale, au point de rencontre des fibres nerveuses et des faisceaux musculaires primitifs, disposition qui permit de formuler d'une façon plus nette l'hypothèse en question. Les tra-

1. De Bezold, il est vrai, avait conclu de ses expériences que le curare diminue la rapidité avec laquelle les excitations se propagent dans les nerfs moteurs. D'après lui, ce ralentissement réduit la vitesse de la propagation des excitations dans ces nerfs, de 26 mètres par seconde à $5^{m},50$ dans le même temps. Mais cette modification fonctionnelle, en admettant qu'elle soit bien exacte, ne saurait expliquer la paralysie des nerfs moteurs, produite par le curare.

(Wundt et Schelske, *Verhandl. d. naturhist. med. Vereins zu Heidelberg*, t. II, 1860, p. 12 et suiv.).

2. Cette hypothèse était admise aussi par MM. Wundt et Schelske : *L'action du curare sur les nerfs et les muscles* (*Anal. in Arch. des Sc. phys. et nat.* de Genève, janvier 1861).

vaux de divers anatomistes, et en première ligne ceux de M. Kühne et surtout de M. Ch. Rouget, ont démontré que les fibres nerveuses motrices se terminent par des extrémités libres [1].

Suivant M. Rouget, ces fibres pénètrent au travers de la gaîne du sarcolemme, pour se mettre en rapport direct avec la substance musculaire propre, contenue dans cette gaîne. Chaque fibre nerveuse motrice se divise et se subdivise avant d'arriver au voisinage immédiat des faisceaux musculaires. Les branches de division se dirigent vers ces faisceaux, et chacune de ces branches, au moment où elle traverse le sarcolemme d'un faisceau musculaire primitif, se réduit au cylindre-axe. La gaîne de myéline s'arrête au dehors du sarcolemme, et la gaîne de Schwann se perd sur cette membrane d'enveloppe du faisceau musculaire. Au niveau du point où le cylindre-axe a traversé le sarcolemme, on voit au-dessous de cette membrane un petit amas de matière finement grenue, parsemée de noyaux. C'est là, d'après M. Ch. Rouget, que se termine la fibre nerveuse motrice; c'est là ce que nous appelons la *plaque motrice terminale de Rouget*. Comme l'a fait voir le même auteur [2], la fibre nerveuse, qui souvent s'est bifurquée avant de traverser le sarcolemme, est réduite au cylindre-axe dès qu'elle a franchi cette membrane et est accompagnée ensuite d'un revêtement de protoplasma et de noyaux. Cette fibre se divise, dans la première partie de son trajet au-dessous du sarcolemme, en branches

1. Il est intéressant de noter que M. Kühne, dans son premier travail sur le curare, avait reproché à M. Funke d'admettre l'existence d'un appareil particulier entre les extrémités des nerfs moteurs et les muscles.
2. Ch. Rouget, *Notice sur ses travaux scientifiques*, 1879 ; p. 10.

et en rameaux qui s'anastomosent : ces ramifications forment « un plexus à mailles larges et espacées, d'où « partent des filaments terminaux, dépourvus de noyaux, « constitués par la dissociation des fibrilles des cylindres-« axes, et appliqués dans le sens de l'axe à la surface « des fibrilles contractiles dans la direction des inters-« tices qui les séparent les unes des autres, et qu'occu-« pent les restes du protoplasma primitif. Ce plexus. « quoique s'étendant dans les deux sens à une distance « assez considérable du point de pénétration à travers « le sarcolemme, n'occupe jamais cependant qu'une ré-« gion relativement très restreinte de la surface du fais-« ceau strié. »

Chez les mammifères et les vertébrés autres que les batraciens, d'après M. Roujet, la disposition est à peu près la même ; les ramifications et anastomoses des fibrilles sous le sarcolemme de chaque faisceau primitif sont très-multipliées et très-rapprochées les unes des autres ; le protoplasma de chaque fibrille se confond avec celui des fibrilles voisines et il en résulte pour l'ensemble de la ramification une sorte de masse continue de protoplasma, parsemé de noyaux appartenant aux fibrilles nerveuses, masse « dans laquelle est comme noyé le « réseau terminal de la plaque motrice. Chaque district « nucléaire équivaut à une cellule nerveuse ramifiée, « soudée à ses congénères, le tout représentant le plus « riche bourgeonnement terminal des cellules nerveuses « centrales que l'on connaisse, sauf pourtant celui qui « constitue le réseau spongieux des lames électriqucs de « la torpille. »

Ce sont là des données précieuses sur le mode de ter-

minaison des fibres nerveuses motrices; mais elles ne nous donnent pas la solution des problèmes en face desquels on se trouve lorsqu'on étudie la transmission des excitations nerveuses aux faisceaux musculaires primitifs striés. Comment s'établit la relation, la connexion intime entre les fibrilles terminales de la plaque motrice et la substance propre du faisceau musculaire primitif strié? Y a-t-il fusion, en un point quelconque, par l'intermédiaire d'une substance unissante, entre les extrémités des fibrilles nerveuses et les fibrilles striées du faisceau musculaire? Y a-t-il simple contact? Y a-t-il une autre disposition non soupçonnée? D'autre part, une fois ces premières questions résolues, il y aurait à se demander de quelle façon la modification qui a lieu dans une fibre nerveuse, dans toute sa longueur, sous l'influence d'une excitation physiologique normale ou expérimentale, provoque la contraction de la substance de ce faisceau musculaire primitif.

On voit que malgré les acquisitions nouvelles de l'histologie, par rapport au mode de terminaison des fibres nerveuses musculo-motrices de la vie animale, les points les plus importants pour le physiologiste restent encore profondément obscurs.

Peut-on pourtant, dans l'état actuel de la science, émettre une hypothèse satisfaisante sur le mode d'action du curare? Il y a un fait certain, c'est qu'il y a, au point où se terminent les fibres nerveuses motrices, une modification particulière de ces fibres. Dans les plaques terminales, non-seulement elles sont dépourvues de myéline, mais elles se réduisent à de très-fines fibrilles résultant de la dissociation du cylindre-axe, et ces fibrilles sont

enveloppées de protoplasma. Une substance toxique qui ne peut pas influencer la fibre nerveuse, munie de sa gaîne de myéline, dans son parcours du centre jusqu'au faisceau musculaire primitif, ne peut-elle pas, au contraire, agir sur ses ramifications, sous le sarcolemme, là où elles ne sont plus isolées, protégées par la myéline et la gaîne de Schwann? N'est-on pas en droit, par conséquent, de supposer que le curare agit d'une façon spéciale sur la plaque motrice terminale et y détermine une modification particulière qui la met hors d'état de remplir ses fonctions, c'est-à-dire de transmettre à la substance propre du faisceau musculaire primitif l'excitation que la fibre nerveuse a conduite jusque-là? N'est-ce pas ainsi que le curare abolit les mouvements volontaires et réflexes qui s'exécutent par les contractions des muscles à fibres striées?

Telle est, en réalité, la théorie du mode d'action du curare qui a été admise plus ou moins explicitement par la plupart des physiologistes.

Mais cette théorie, bien qu'assez généralement acceptée, n'est pas absolument exacte. La paralysie curarique n'est pas due à une impossibilité complète de la transmission aux muscles de toutes les excitations, de quelque nature qu'elles soient, auxquelles sont soumis les nerfs moteurs. Il est facile, en effet, de reconnaître que cette paralysie peut se produire, tout au moins chez les mammifères, à un moment où les excitations artificielle des nerfs moteurs se transmettent encore aux muscles.

J'ai montré, il y a une vingtaine d'années, que, si l'on met à nu l'un des nerfs sciatiques sur un chien curarisé, au moment où les mouvements volontaires

viennent de se paralyser et où les mouvements respiratoires ont disparu, et si l'on excite ce nerf, on observe qu'il a encore, lorsqu'on l'excite, une action très-prononcée sur les muscles. M. Pelikan, de Saint-Pétersbourg, a constaté le même fait sur le cheval et le lapin, quelque temps après moi [1]. Nous avons vu, l'un et l'autre, que la motricité nerveuse peut être mise en jeu plusieurs minutes après la mort, chez les mammifères curarisés, et que cette motricité est même, à ce moment, très-considérable encore. On provoque alors, en électrisant ou en pressant entre les mors d'une pince anatomique le nerf sciatique d'un chien curarisé, de violentes contractions des muscles animés par ce nerf.

La motricité nerveuse persiste encore, chez les mammifères curarisés, un certain temps, plusieurs minutes après l'arrêt des mouvements respiratoires, comme on peut s'en convaincre en pratiquant la respiration artificielle; mais elle s'affaiblit rapidement à partir d'un certain moment et disparaît complètement, bien que le cœur continue à battre avec énergie et régularité. L'abolition de la motricité n'est donc pas la cause de la paralysie produite chez les mammifères par le curare : cette abolition n'a même lieu, lorsque la dose de poison absorbée n'est pas très-considérable, qu'assez longtemps après la cessation des mouvements volontaires et respiratoires.

Le fait que nous avons constaté, M. Pelikan et moi, a été confirmé par tous les expérimentateurs. Bien plus : en se servant de moyens propres à graduer et à mesurer

1. E. Pelikan, *Recherches physiol. et toxicol. sur le curare* (Mélanges physiques et chim. tirés du *Bull. de l'Acad. des Sc.* de Saint-Pétersbourg, t. III, p. 83 et suiv., 1857).

l'intensité des courants faradiques, on a reconnu que la motricité expérimentale est plus intense au moment de la mort, chez un chien examiné dans les conditions ordinaires de l'empoisonnement par le curare, qu'elle ne l'est pendant la vie chez un animal de même espèce, non empoisonné. Ce fait a été signalé par M. P. Bert, et il a été vu aussi par M. Cl. Bernard. Je l'ai vérifié à mon tour. Avant d'en parler dans cette leçon, j'ai voulu encore m'assurer de son exactitude, et j'ai de nouveau répété les expériences qui le mettent hors de doute.

Voici le résumé de l'une de ces expériences :

Exp. III. — Sur un chien vigoureux, d'assez forte taille, on met le nerf sciatique gauche à découvert et on le coupe (*on a chloralisé le chien pour faire cette opération*).

Après avoir laissé l'animal en repos pendant vingt minutes, on soumet le bout périphérique du nerf coupé à un courant faradique, en cherchant quel est le degré minimum de ce courant qui peut provoquer ainsi des contractions des muscles animés par ce nerf. L'appareil dont on se sert est l'appareil de Siemens et Halske, que vous connaissez bien, et qui permet de graduer la force des courants induits depuis le degré maximum jusqu'à effet nul. La bobine au fil inducteur, dans notre appareil, n'est tout à fait découverte que lorsque la bobine au fil induit a parcouru, sur la glissière, un trajet de douze centimètres. La source d'électricité est une pile de Grenet (*au bichromate de potasse*), de modèle moyen.

Le courant minimum pouvant encore provoquer des contractions des muscles de la jambe et du pied, lorsque les électrodes sont mises en contact avec le bout périphérique du nerf sciatique, est celui que l'on obtient quand la bobine au fil induit a parcouru sur la coulisse un trajet de 45 à 48 centimètres à compter de son point de départ, c'est-à-dire du point où elle recouvre entièrement la bobine au fil inducteur. On n'a obtenu qu'une seule fois un léger mouvement des orteils, lorsque l'écartement était de 48 c. ; le plus souvent, en poussant la bobine un peu au delà de 45 c., l'application des électrodes sur le nerf ne produisait aucun mouvement.

On injecte alors (3 h. 40 m.) dix centigrammes de curare, en solution aqueuse modérément concentrée, dans le tissu cellulaire sous-

cutané du chien. On sait, par un grand nombre d'expériences faites avec la même solution, que cette quantité de curare suffit pour engourdir profondément un chien de pareille taille.

A 3 h. 50 m., le curare commence à agir, et bientôt après la respiration s'arrête : il y a quelques légères secousses comme convulsives dans les muscles du cou et du tronc. On a tout préparé d'avance pour la respiration artificielle ; on la pratique dès que la respiration spontanée a cessé. Au même moment, on explore le degré de l'excitabilité motrice du nerf sciatique gauche. On provoque des mouvements des orteils en touchant le bout périphérique de ce nerf avec les électrodes, la bobine au fil induit étant à 53 centimètres et demi de son point de départ.

A 3 h. 55 m., le courant minimum provoquant des mouvements des orteils, lorsqu'il passe par le bout périphérique du nerf sciatique, est celui qu'on obtient quand la bobine au fil induit est à $0^m,40$ de son point de départ.

3 h. 56	courant minimum. . .	à $0^m,39$	de son point de départ.
3 h. 59	id	0 38	
4 h. 1 m.	id	0 30	
4 h. 6 m.	id	0 15	
4 h. 9 m.	id	0 05	

A 4 h. 13, il n'y a plus le moindre mouvement des orteils, même quand on cherche à exciter le bout périphérique du nerf sciatique gauche avec le maximum du courant. Il y a, au contraire, de fortes contractions des muscles, lorsqu'on les touche directement avec les électrodes.

La membrane muqueuse de la langue et des parois de la bouche est très-pâle. On injecte dans la veine fémorale, vers le cœur, un à deux centigrammes de sulfate neutre d'atropine dans quinze grammes d'eau. Dix minutes après cette injection, la membrane muqueuse de la langue est manifestement congestionnée.

A 5 h., l'excitation du bout périphérique du nerf sciatique gauche, faite avec le courant de la bobine au fil induit, lorsque celle-ci est à 15 c. de distance de son point de départ, détermine une fois un léger mouvement très-net dans les orteils du membre correspondant ; mais de nouveaux essais ne produisent plus rien de semblable.

On cesse la respiration artificielle. L'animal meurt.

On voit que l'excitabilité motrice du nerf sciatique était plus forte chez ce chien au moment où, sous l'influence

du curare, la respiration spontanée s'est arrêtée, qu'avant la curarisation. Il en était bien certainement de même pour tous les nerfs analogues au nerf sciatique. J'ajoute que ce résultat a été constaté dans toutes les expériences dans lesquelles on a examiné le degré de motricité des nerfs moteurs, d'une part, à l'état normal et, d'autre part, immédiatement après la production de a paralysie curarique.

Dans l'expérience dont je viens de donner une brève relation, la motricité du nerf sciatique a subi d'ailleurs une diminution rapide après le moment où elle avait été exaltée d'une façon passagère. Cette diminution était déjà appréciable cinq minutes après ce moment, et, dix-huit minutes plus tard, on ne pouvait plus provoquer le moindre mouvement des orteils en faradisant le nerf sciatique avec le maximum du courant de notre appareil. Je dois dire que la persistance de l'excitabilité motrice du nerf sciatique dure souvent pendant un temps plus long que dans cette expérience.

Lorsque l'expérience est faite sur des grenouilles, les phénomènes de la curarisation évoluent avec une telle rapidité que l'on trouve d'ordinaire la motricité des nerfs sciatiques abolie au moment où les animaux cessent de se mouvoir volontairement. Cependant il n'est point difficile de se convaincre qu'en réalité les choses se passent chez la grenouille comme chez le chien. Il suffit, pour cela, de n'introduire sous la peau des grenouilles qu'une très-faible quantité du poison et d'explorer l'état de la motricité du nerf sciatique aussitôt que les mouvements volontaires viennent de disparaître. Dans ces conditions, on peut reconnaître que les nerfs scia-

tiques ont encore, à ce moment, un certain degré d'excitabilité motrice.

Chez les mammifères toutefois, cette persistance de la motricité dans les nerfs moteurs de la vie animale est plus frappante que chez les batraciens, puisque, comme je viens de vous le dire, cette motricité, au moment de l'abolition des mouvements volontaires et réflexes, sous l'influence du curare, peut être plus forte que dans l'état normal[1].

Il est donc hors de doute que la paralysie de ces mouvements, à l'instant même où elle se produit chez les animaux curarisés, n'est pas due à l'impuissance fonctionnelle des plaques motrices terminales des nerfs moteurs, ni à l'affaiblissement des propriétés physiologiques de ces nerfs.

L'explication si simple, si naturelle, qui découlait des premières expériences faites sur les grenouilles n'es donc pas acceptable, et il est, en somme, assez difficile de se rendre compte du mécanisme réel de la paralysie des mouvements volontaires et réflexes chez les animaux curarisés.

Cl. Bernard a nettement vu cette difficulté. Aussi

1. Nous avons dit plus haut que l'on peut, en faisant absorber par une grenouille une dose très-faible de curare, déterminer chez cet animal un état analogue à celui qu'on observe habituellement chez les mammifères, état dans lequel la motricité nerveuse existe encore, bien que la locomotion soit devenue impossible. Cl. Bernard a montré qu'il est possible, en sens inverse, de produire chez un mammifère, un lapin, par exemple, à l'aide du curare, une abolition complète de la motricité des nerfs de la vie animale, au moment même où se manifeste la paralysie, comme cela a lieu d'ordinaire chez la grenouille. On y parvient en injectant dans une veine, vers le cœur, une forte quantité d'une solution assez concentrée de curare. L'action du curare comme le fait remarquer Cl. Bernard, ne diffère donc pas, au fond, chez les batraciens et chez les vertébrés supérieurs : la différence n'est que dans la rapidité et l'intensité relative des effets, non dans leur nature.

a-t-il admis que le curare, dans les premiers moments de l'intoxication, n'abolit pas le fonctionnement des extrémités périphériques des fibres nerveuses motrices : ce poison, d'après lui, ne produirait là qu'une modification toute particulière ; et, presque aussitôt après, les fibres motrices perdraient leurs propriétés physiologiques du centre à la périphérie. Voici par quelle comparaison il cherche à bien faire comprendre l'idée qu'il s'est faite de ce mécanisme. Que l'on se figure pour un instant le tube nerveux moteur comme un tube rempli de fluide nerveux, mettant en communication la moelle épinière et un faisceau musculaire primitif. Dans l'état normal, les vibrations partant de la moelle épinière, ou provoquées en un point quelconque de la longueur du tube, se propageront jusqu'au faisceau musculaire primitif et feront entrer en activité les propriétés physiologiques de ce faisceau. Si l'on suppose qu'un orifice se forme au voisinage de l'extrémité de ce tube par une cause accidentelle, le fluide nerveux s'écoulera peu à peu par cet orifice, et le tube nerveux se videra, de sa partie centrale vers sa partie périphérique. Dès les premiers moments, le tube se trouvant vidé dans sa partie en rapport avec la moelle épinière, les vibrations motrices venant de l'encéphale ou de la moelle ne pourront plus se communiquer au fluide contenu dans la partie inférieure de ce tube ; mais, au contraire, celles que l'on produira, en excitant directement ce tube dans sa partie encore pleine de fluide nerveux se transmettront au faisceau musculaire primitif et le feront entrer en contraction. Le tube nerveux moteur continuant à se vider progressivement, il faudra rapprocher de plus en plus l'excitant de l'extré-

mité périphérique de ce tube pour y déterminer des vibrations pouvant mettre en jeu la contractilité du faisceau musculaire correspondant. Enfin un moment arrivera où, tout le fluide s'étant écoulé, les excitations portant sur le tube nerveux n'auront plus aucune action sur le faisceau musculaire en rapport avec ce tube, bien que ce faisceau ait conservé sa contractilité tout à fait intacte. Or, pour continuer la comparaison, il est permis de considérer le curare comme une des causes accidentelles qui peuvent établir, à l'extrémité périphérique des tubes nerveux moteurs, les orifices par lesquels s'écoulera le fluide nerveux, et l'on se représentera ainsi, jusqu'à un certain point, le mode d'action du curare sur la motilité volontaire et réflexe.

Ce n'est là, d'ailleurs, comme Cl. Bernard a bien soin de le dire, qu'une figure, et non une explication réelle ; car, suivant toute probabilité, il n'y a rien dans les nerfs qui puisse être regardé comme un fluide, et il ne saurait, par conséquent, être question d'un écoulement de ce fluide par l'extrémité périphérique des fibres nerveuses. Quoi qu'il en soit, il est bien certain que les nerfs moteurs, chez les animaux empoisonnés par le curare, *paraissent* perdre leur excitabilité motrice du centre à la périphérie, et que la contractilité musculaire, ainsi que nous l'avons vu, persiste encore, à peu près intacte, au moment où les excitations expérimentales portant sur les fibres nerveuses n'ont plus d'action motrice. En ce qui concerne ce dernier point, la comparaison de Cl. Bernard répond bien à la réalité des faits. Mais peut-on admettre que, chez un animal curarisé, la motricité des nerfs est abolie ou même diminuée, dans la

partie la plus rapprochée de leurs foyers d'origine, avant d'être modifiée dans le reste de leur étendue ?

Je n'insiste pas sur l'exagération de la motricité que l'on constate dans les nerfs moteurs, chez les mammifères, au moment même où la motilité volontaire et réflexe disparaît sous l'influence de la curarisation, bien que ce soit là un fait très-remarquable. Mais, pour aller tout de suite au fond des choses, si la motricité disparaissait dans les nerfs, du centre à la périphérie, dès le début de l'intoxication curarique, et si les mouvements volontaires et réflexes devenaient impossibles, parce que les fibres nerveuses, à ce moment, auraient perdu, dans leur partie contiguë à la moelle épinière et à l'isthme de l'encéphale, leur excitabilité motrice, on devrait facilement constater l'abolition de cette excitabilité au niveau des racines antérieures des nerfs mixtes rachidiens, à l'instant où la motilité volontaire et réflexe cesse de pouvoir se manifester. Cl. Bernard a fait cette recherche, et il aurait reconnu qu'il en est bien ainsi. D'après lui, alors que l'on peut, sur un chien que l'on vient de curariser, provoquer des mouvements dans un membre postérieur, en électrisant le nerf sciatique correspondant, l'électrisation des racines antérieures de ce nerf resterait sans effet. Or, s'il n'y a pas eu erreur d'observation, il s'agit là d'un fait bien certainement exceptionnel. J'ai vu très-nettement les racines antérieures du nerf sciatique être encore excitables chez des chiens soumis à l'action du curare, *quarante minutes* après que ces animaux avaient perdu toute motilité volontaire ou réflexe, et que la respiration spontanée avait cessé (voy. *Archives de physiologie,* 1870, p. 171 et suiv.).

Mais la motricité pourrait avoir disparu dans la partie des racines antérieures qui est contenue dans la moelle épinière elle-même. Il était donc nécessaire d'examiner si les excitations expérimentales de la moelle épinière, au moment où se montre la paralysie curarique, peuvent encore provoquer des mouvements des membres postérieurs. Pour cela, il fallait mettre la moelle épinière à nu et l'électriser en avant du lieu d'origine des racines des nerfs sciatiques. C'est ce que j'ai fait dans l'expérience relatée dans les *Archives de physiologie,* et j'ai vu se produire des mouvements très-nets dans les membres postérieurs. J'ai répété depuis lors cette expérience, et elle m'a donné les mêmes résultats. Voici le résumé de deux expériences qui me paraissent très-décisives :

Exp. IV. — Le 6 avril 1875. Chien vigoureux. Poids 10 k. 500. On chlorali l'animal par une injection intra-veineuse d'une solution aqueuse de chloral hydraté à 1/5. On ouvre le rachis à la partie moyenne de la région dorsale, dans une longueur de cinq à six centimètres, de la 6e vertèbre dorsale à la 8e ou 9e.

On laisse l'animal en repos pendant une demi-heure environ; puis on ouvre la dure-mère, et on lie fortement la moelle, de façon à en pratiquer l'écrasement linéaire à la partie antérieure de l'ouverture, c'est-à-dire au niveau de la 6e vertèbre dorsale. Il n'y a pas d'hémorrhagie.

On laisse de nouveau l'animal en repos pendant une demi-heure. Au bout de ce temps, on faradise la surface supérieure de la moelle, un peu en arrière du point où la moelle a été sectionnée par le fil. On se sert de l'appareil à chariot, et l'on cherche quel est le minimum d'intensité du courant pouvant déterminer des mouvements dans les membres postérieurs. On provoque encore des mouvements faibles mais nets dans ces membres, lorsque la bobine au fil induit est à 0 m. 49 de son point de départ, c'est-à-dire du point où elle recouvre entièrement la bobine au fil inducteur. A 0 m. 50, on n'obtient plus aucun effet.

On curarise l'animal, en injectant sous la peau du thorax une

solution aqueuse de 0 gr. 10 de curare. Au bout d'un quart d'heure, la respiration spontanée est sur le point de s'arrêter. Tout ayant été préparé d'avance pour la respiration artificielle, on commence les insufflations pulmonaires.

On électrise de nouveau la moelle épinière au même niveau. On provoque des mouvements des deux membres et de leurs orteils, lorsque la bobine au fil induit a parcouru sur la coulisse un trajet de 48 centimètres, à compter de son point de départ. Lorsque la bobine est poussée un peu plus loin, il n'y a plus d'effets.

On met à nu le nerf sciatique gauche, et on l'étreint fortement à l'aide d'un fil. On faradise son bout périphérique; il y a des mouvements de l'orteil externe du membre correspondant, lorsque la bobine au fil induit est à 0 m. 37 de son point de départ : rien, au delà.

Nouvelle faradisation de la moelle épinière, toujours au même niveau. Le courant minimum produisant des mouvements du membre postérieur droit est celui qu'on obtient quand la bobine au fil induit est à 0 m. 47 de son point de départ. L'effet est d'ailleurs borné alors à l'orteil interne et consiste en un mouvement très-net d'abduction.

Quelques instants plus tard, à 4 h. 20 m., on provoque un mouvement tout semblable du même orteil, en poussant la bobine au fil induit sur la coulisse jusqu'à 0 m. 52.

A 4 h. 27 m. —	Moelle épinière,	effet minimum	à. . .	0 m. 42
	Nerf sciatique gauche,	—	à. . .	0 35
4 h. 35 m. —	Moelle épinière,	—	à. . .	0 46
	Nerf sciatique gauche,	—	à. . .	0 35
4 h. 45 m. —	Moelle épinière,	—	à. . .	0 46
	Nerf sciatique gauche,	—	à. . .	0 32

A 5 h. 5 m., on injecte dans la veine fémorale gauche, vers le cœur, une solution de cinq centigrammes de curare dans quinze grammes d'eau.

5 h. 9 m. — Faradisation de la moelle épinière, effet minimum à 0 m. 40.

5 h. 15 m. — La faradisation de la moelle ne produit pas d'effet, même avec le maximum du courant. A ce même moment, la faradisation du nerf sciatique gauche provoque un léger mouvement de l'orteil externe gauche, à 0 m. 18.

5 h. 25 m. — Le maximum du courant de notre appareil ne produit plus aucun effet, lorsqu'il passe soit par la moelle épinière, soit par le bout périphérique du nerf sciatique gauche.

L'écrasement de la moelle épinière, entre les mors d'une pince

anatomique, en arrière du point où sa continuité est interrompue, ne détermine aucun mouvement dans le membre postérieur droit, ni dans la queue; il en est de même de l'écrasement du nerf sciatique gauche par rapport au membre correspondant.

On voit que, chez un animal curarisé et chez lequel la respiration spontanée avait cessé, la faradisation de la moelle épinière, même à l'aide d'un très-faible courant, provoquait encore des mouvements dans les membres postérieurs, et cela non-seulement au début de la curarisation, mais encore — du moins dans le membre postérieur correspondant au nerf sciatique intact — pendant plus de trois quarts d'heure après l'abolition des mouvements respiratoires spontanés. Si la quantité du curare introduite sous la peau avait été plus considérable, la moelle eût perdu bien plus rapidement son influence sur les muscles des membres postérieurs; mais l'expérience avait été instituée de cette façon, pour que les résultats fussent plus frappants.

Après l'injection intra-veineuse de cinq centigrammes de curare en solution aqueuse, la moelle a cessé, en moins de dix minutes, de pouvoir agir sur les muscles des membres postérieurs, sous l'influence des excitations faradiques. A ce moment, le nerf sciatique gauche pouvait encore provoquer des mouvements dans un des orteils du membre correspondant, lorsque ce nerf était soumis à l'action d'un courant faradique assez faible. Quelques minutes plus tard, la faradisation de ce nerf ne produisait plus d'effet. On pourrait invoquer, en faveur de l'hypothèse de M. Cl. Bernard, ce fait de la persistance plus longue de la motricité dans le nerf sciatique que dans la moelle; mais ce serait à tort. Nous

verrons tout à l'heure comment il faut interpréter ce résultat expérimental. Mais je veux auparavant donner la relation d'une autre expérience parlant dans le même sens que celle dont je viens d'indiquer les principaux détails.

Exp. V. — Chien terrier vigoureux, poids 12 kil. — On chloralise ce chien à 4 h. par injection de chloral hydraté, en solution aqueuse au cinquième, dans la veine crurale, vers le cœur.

La moelle épinière est mise à découvert dans la partie postérieure de la région dorsale, à peu près entre la septième et la dixième vertèbre de cette région, puis on la coupe à l'aide d'un fil passé entre elle et la dure-mère spinale, le plus en avant possible.

Après quelques minutes de repos de l'animal, on faradise la face supérieure de la moelle en arrière et près du lieu de la section. On provoque des mouvements des muscles de la cuisse droite, lorsque la bobine au fil induit est à 0 m. 40 de son point de départ. Au delà, on n'obtient plus rien.

On porte les électrodes un peu plus en arrière sur la moelle; il y a alors des mouvements des membres postérieurs, — mouvements faibles, mais bien nets, — lorsque la bobine au fil induit est à 0 m. 54 de son point de départ.

A 4 h. 40 m., on curarise le chien en injectant dans une des veines crurales, vers le cœur, trois centigrammes de curare en solution dans quinze grammes d'eau. On sait, par des expériences faites auparavant, que cette quantité de ce curare, injectée ainsi, suffit pour déterminer rapidement la paralysie curarique.

Au bout de deux ou trois minutes, on voit se produire des soubresauts comme convulsifs dans les muscles du cou et du tronc, et presque aussitôt la respiration spontanée s'arrête. On commence la respiration artificielle, tout ayant été préparé pour cela.

A ce moment, on faradise la moelle épinière, au même point à peu près que lors de la précédente électrisation; on provoque des mouvements dans les membres postérieurs, lorsque la bobine au fil induit est à 0 m. 57 de son point de départ. Au delà de cette distance, il n'y a plus d'effet.

On coupe le nerf sciatique gauche au milieu de la cuisse. On faradise son bout périphérique; il y a des mouvements des orteils, quand la bobine au fil induit est à 0 m. 38 de son point de départ; au delà, rien.

A 4 h. 50 m. on n'obtient plus que de faibles mouvements des orteils,

lorsqu'on faradise le bout périphérique du nerf sciatique gauche avec le courant maximum de notre appareil [1].

On avait préparé le nerf lingual du côté droit, et l'on avait fixé un tube de métal dans le canal de Wharton du même côté. On coupe le nerf lingual au-dessus du filet nerveux destiné à la glande sous-maxillaire, à 4 h. 55 m. On faradise le bout périphérique du nerf lingual, uni au filet glandulaire, avec le courant que donne l'appareil lorsque la bobine au fil induit est à 0 m. 10 de son point de départ. Quelques instants après l'application des électrodes sur le nerf, la salive s'écoule abondamment par le tube fixé dans le canal salivaire. On constate aussi que la membrane muqueuse de la moitié droite de la langue s'est fortement congestionnée.

On met à découvert le nerf vago-sympathique droit, au milieu du cou. On le faradise au-dessus de la ligature; il y a aussitôt production de tous les phénomènes oculo-pupillaires auxquels donne lieu d'ordinaire cette faradisation. On constate en même temps que l'écoulement salivaire qui s'est arrêté reparaît et redevient rapide.

La faradisation de la partie du nerf située au-dessous de la ligature ne produit pas d'arrêt du cœur, ni même de modification de son mouvement (aiguille-index mise en contact avec le cœur au travers de la paroi précordiale).

5 h. 3 m. — Injection intra-veineuse de trois centigrammes de curare.

5 h. 10 m. — Injection intra-veineuse de cinq centigrammes de curare.

Faradisation du bout périphérique du nerf lingual (bobine au fil induit à 0 m. 08 de son point de départ) : écoulement de salive. — Faradisation du nerf vague droit au-dessus de la ligature; dilatation de la pupille, saillie de l'œil, écartement des paupières. Pas de salivation. On met à nu le nerf pneumo-gastrique gauche; on le lie. On électrise les deux nerfs pneumo-gastriques simultanément, au-dessous des ligatures : pas d'arrêt ni de modifications des mouvements du cœur.

5 h. 20. — Injection de cinq centigrammes de curare dans la veine crurale vers le cœur.

1. Dans les expériences de ce genre, lorsque la motricité du nerf sciatique est notablement diminuée, on constate souvent que l'on ne peut obtenir qu'une seule fois, deux fois au plus, un mouvement des orteils par la faradisation du nerf sciatique, en un point donné de sa longueur. Après un ou deux essais, faits coup sur coup et suivis d'un mouvement, l'application des électrodes sur le nerf est sans effet. Si on laisse reposer le nerf pendant une ou deux minutes, on voit, dans quelques cas, l'application des électrodes, faite sur le même point du nerf, provoquer de nouveau un mouvement des orteils.

5 h. 25. — Nouvelle injection intra-veineuse de cinq centigrammes de curare.

5 h. 35. — Injection intra-veineuse de cinq centigrammes de curare. La faradisation du bout périphérique du nerf lingual détermine une congestion bien nette de la moitié correspondante de la langue; il y a en même temps écoulement salivaire. L'électrisation du vago-sympathique du même côté, au-dessus de la ligature, fait disparaître cette rougeur; il y a en même temps dilatation de la pupille, saillie de l'œil, etc. La faradisation des bouts inférieurs des deux pneumogastriques avec le maximum du courant ne produit aucun effet sur le cœur.

5 h. 45 m. — On injecte encore dans la veine fémorale, vers le cœur, dix centigrammes de curare en solution aqueuse, comme dans les précédentes injections. Six à sept minutes après cette injection, la faradisation du nerf pneumo-gastrique droit, au-dessus de la ligature, détermine une notable dilatation de la pupille du côté correspondant, avec saillie de l'œil et écartement des paupières.

La faradisation du nerf lingual droit provoque encore un écoulement assez rapide de la salive par le tube fixé dans le canal de Wharton.

On cesse la respiration artificielle. L'animal meurt.

Si nous laissons de côté ce qui, dans cette expérience, est relatif à l'action des fortes doses de curare sur les nerfs sécréteurs, sur les nerfs d'arrêt du cœur, sur les nerfs sympathiques, nous voyons que la moelle épinière, au moment où la respiration spontanée s'arrêtait chez ce chien, sous l'influence de la curarisation, avait conservé toute son action sur les nerfs sciatiques, et, par leur intermédiaire, sur les muscles des membres postérieurs. L'excitabilité motrice de la moelle avait même subi un léger degré d'exaltation à ce moment.

Nous pouvons donc conclure que, dans l'empoisonnement par le curare, les nerfs moteurs des mammifères, au moment où se produit l'abolition des mouvements volontaires et réflexes, — au moment de la mort, si l'on ne soumet pas les animaux à la respiration artificielle, —

ont conservé un degré d'excitabilité au moins égal au degré normal, et cela depuis la périphérie extrême jusqu'à leur point d'origine dans les cellules nerveuses des cornes antérieures de la moelle épinière ou des parties correspondantes de l'isthme de l'encéphale. On ne peut pas, par conséquent, admettre, avec M. Cl. Bernard, que les fibres nerveuses motrices (de la vie animale) sont, pour ainsi dire, *décrochées* physiologiquement de la moelle épinière et de l'isthme de l'encéphale, par l'action du curare.

Des faits expérimentaux que nous venons de rappeler, il ressort bien évidemment aussi que, au moment du début de la paralysie curarique, les fibres nerveuses motrices ne sont pas physiologiquement détachées des faisceaux musculaires primitifs, puisque nous avons vu les excitations expérimentales portant sur les nerfs moteurs ou sur la moelle épinière, au-dessus des origines des nerfs des membres postérieurs, déterminer à ce moment de forts mouvements de ces membres.

La solution proposée par Cl. Bernard pour le problème physiologique dont nous nous occupons en ce moment ne saurait donc être tenue pour valable, et nous nous trouvons toujours en présence de la même question : comment, par quel mécanisme, se produit la paralysie initiale des mouvements volontaires et réflexes, chez un mammifère curarisé ? Est-on en droit de supposer que les excitations spontanées, physiologiques, provenant du cerveau et de la moelle épinière, ne peuvent pas se propager jusqu'aux muscles, comme le font les excitations expérimentales ? Le curare agit-il primitivement sur l'encéphale et la moelle épinière, et affaiblit-il

dès le début les aptitudes fonctionnelles des centres nerveux? Est-ce de cette façon que le curare abolit, à une période peu avancée de son action, les mouvements volontaires et réflexes?

Cette dernière hypothèse doit être examinée très sérieusement. Lors de mes premières études sur le curare, je n'étais pas éloigné de penser que le curare exerce, dès le début de son action, une influence paralysante sur les centres nerveux. Divers physiologistes ont professé la même opinion. Je la trouve, par exemple, exprimée de la façon la plus nette par M. Ch. Rouget[1]. « Le curare, dit-il, agit d'abord sur les centres volon- « taires, puis sur le centre respiratoire, sur les centres « réflexes... » Les expériences que j'ai citées pour prouver que le curare agit sur les terminaisons des nerfs moteurs, et non sur ces nerfs eux-mêmes, peuvent être rappelées ici comme des arguments contraires, en apparence tout au moins, à l'hypothèse d'une action primitive du curare sur les centres nerveux céphalo-rachidiens. Toutes les expériences du même genre parlent dans le même sens.

Voici une grenouille sur laquelle on a lié la partie postérieure du tronc, en laissant hors de la ligature tous les nerfs lombaires. On a sectionné préalablement, comme nous le faisons toujours, dans ces sortes d'expériences, les os iliaques des deux côtés et le coccyx : on est certain ainsi d'interrompre absolument par la ligature la circulation dans les membres postérieurs.

Vous voyez que la grenouille se tient encore dans son

1. Notice sur les travaux scientifiques de M. Rouget, 1879, p. 48.

attitude normale ; de temps en temps, elle saute spontanément, et l'on peut provoquer facilement des sauts en excitant un point quelconque de son corps. Ces mouvements sont tout à fait semblables à ceux qu'exécute une grenouille intacte. On introduit maintenant une petite gouttelette de solution aqueuse faible de curare sous la peau d'un des avant-bras. Au bout de quelques instants, on voit cesser les mouvements des membres antérieurs, ainsi que ceux de l'appareil hyoïdien. Or les membres postérieurs restent fléchis comme dans l'attitude normale ; si je les allonge, ils reprennent aussitôt cette attitude de flexion. Si je presse un des orteils d'un de ces membres ou d'un des membres antérieurs, l'animal cherche à fuir et exécute un, deux ou trois sauts à l'aide des membres postérieurs, les seuls qui aient conservé la possibilité de se mouvoir, puisque les nerfs moteurs de ces membres sont les seuls qui n'aient pas été mis en contact direct avec le poison. Voici même l'animal, laissé en repos depuis quelques moments, qui saute spontanément une fois, sans aucune provocation extérieure. Je le renverse sur le dos ; il exécute immédiatement deux ou trois mouvements à l'aide de ses membres postérieurs, pour chercher à se retourner sur le ventre. Et cependant cette grenouille est profondément curarisée. Si je mettais à nu ses nerfs brachiaux, vous verriez qu'en les irritant à l'aide d'excitants mécaniques ou électriques il serait impossible de déterminer des mouvements des membres correspondants.

Sur cette autre grenouille, on a lié toute la cuisse droite, vers le tiers supérieur, à l'exception du nerf sciatique. La ligature a été fortement serrée, puis on a

coupé entièrement le membre, le fémur y compris, en arrière de cette ligature. La jambe reste un peu fléchie sur le tronçon inférieur de la cuisse, et le pied est fléchi sur la jambe. Si on l'étend, le pied reprend bientôt son attitude fléchie. On vient d'empoisonner cette grenouille, en introduisant une faible quantité de solution aqueuse de curare sous la peau d'un des avant-bras. Il y a quelques minutes que cette dernière opération a été faite; aussi voyons-nous que la grenouille est déjà affaiblie. La voilà maintenant tout à fait paralysée; la jambe et le pied du côté droit ont conservé leur attitude normale. Si on cherche à étendre le pied sur la jambe, il se remet en demi-flexion dès qu'on le rend libre. De temps en temps, mais rarement, on voit le pied se mouvoir brusquement, comme si l'animal voulait sauter: on provoque assez facilement des mouvements de ce genre en irritant la peau d'une partie quelconque du corps.

Ces expériences démontrent bien, il me semble, que les centres nerveux cérébro-spinaux possèdent encore leurs propriétés physiologiques et leurs aptitudes fonctionnelles, au moment où débute la paralysie curarique, et, par conséquent, il paraît difficile de l'attribuer à une modification que le curare déterminerait dans ces centres. Vous voyez que la difficulté est grande, pour imaginer une hypothèse qui puisse rendre compte du mécanisme de la production de cette paralysie.

Je crois cependant que la cause de la paralysie initiale, quelle qu'elle soit, réside dans les points où se fait la communication physiologique entre les fibres nerveuses motrices et les faisceaux musculaires primitifs. Cette manière de voir s'impose, pour ainsi dire, lorsqu'on voit

que la paralysie curarique ne se produit que dans les parties dont les muscles et les extrémités terminales des nerfs moteurs sont en contact avec le sang chargé des principes toxiques du curare. On est encore entraîné dans ce sens quand on réfléchit que, quelques instants après le début de la paralysie curarique, les nerfs moteurs perdent leur action sur les muscles, par suite d'une modification qui s'effectue, comme l'ont prouvé Cl. Bernard et M. Kölliker, à l'extrémité périphérique des fibres constituant ces nerfs.

On peut supposer que, dans une première période de l'intoxication curarique, la modification produite par le poison, dans les points où les extrémités terminales des fibres nerveuses motrices s'unissent à la substance propre des faisceaux musculaires primitifs, permet encore aux excitations expérimentales de ces fibres nerveuses de se transmettre aux éléments musculaires, mais empêche entièrement les excitations physiologiques, fonctionnelles, provenant du cerveau ou de la moelle épinière, de passer des fibres nerveuses aux faisceaux striés. La modification dont il s'agit se produit progressivement, et, lorsqu'elle n'a pas atteint son degré le plus élevé, des excitations un peu fortes agissant sur les centres nerveux, comme, par exemple, celles auxquelles donne lieu l'asphyxie, peuvent encore provoquer des contractions plus ou moins étendues des muscles. C'est ainsi que, chez un mammifère empoisonné à l'aide de doses moyennes de curare, alors que les plus violentes excitations de la peau ou des nerfs périphériques ne donnent plus lieu au moindre mouvement réflexe, l'on peut voir des contractions irrégulières se montrer dans

les muscles du cou, des membres, du thorax et surtout de l'abdomen, quand on interrompt la respiration artificielle. Ces contractions cessent dès qu'on recommence les insufflations pulmonaires.

Il convient d'ailleurs de remarquer que ces faits ne peuvent pas être considérés comme un argument contre l'hypothèse que je viens d'indiquer : l'excitation produite sur les centres nerveux par le sang de l'asphyxie n'est pas, à proprement parler, une excitation d'ordre fonctionnel ; elle peut à bon droit être rapprochée des excitations expérimentales, surtout de celles que l'on détermine à l'aide d'agents chimiques.

Notons, dans le même sens, que l'on peut aussi, chez des mammifères déjà paralysés par le curare, provoquer des mouvements des membres d'un côté en électrisant les points excito-moteurs de l'écorce cérébrale du côté opposé. Il faut, pour que ces mouvements puissent se produire, que la curarisation ne soit pas trop profonde et que le passage des excitations des nerfs moteurs aux muscles soit encore possible.

L'hypothèse que je propose, je ne l'émets pas sans quelque hésitation. Mais, quelque hardie qu'elle puisse paraître, c'est elle qui me semble, pour le moment, la plus vraisemblable de celles que l'on peut imaginer, quand on tient compte de toutes les données du problème.

Dans une période ultérieure, qui peut se produire plus ou moins tôt, suivant les animaux et suivant la dose du poison, les excitations expérimentales portant sur la moelle épinière, ou sur les nerfs moteurs eux-mêmes, ne

peuvent plus susciter la moindre contraction des muscles (de la vie animale).

Il y a d'ailleurs une autre période intermédiaire, bien étudiée, comme celle-ci, par M. Cl. Bernard, et dans laquelle les excitants expérimentaux doivent être appliqués sur les nerfs moteurs, de plus en plus près des muscles, pour provoquer des contractions musculaires. M. Cl. Bernard pense que cela tient à ce que le nerf moteur, chez un animal curarisé, perd ses *propriétés physiologiques* du centre vers la périphérie, comme cela a lieu, suivant lui, dans le cas d'interruption complète du cours du sang dans une partie du corps, dans un membre par exemple. Cette interprétation ne me semble pas exacte. J'ai émis, il y a longtemps déjà, une opinion différente. Suivant moi, la fibre motrice ne perd pas ses propriétés au moment où les communications physiologiques entre cette fibre et le faisceau musculaire primitif correspondant sont en voie de subir l'interruption que produit le curare. Mais, dans ce point même où, à l'état normal, se fait la transmission des excitations de la fibre motrice au faisceau musculaire primitif, un obstacle naît sous l'influence du curare, obstacle qui augmente progressivement, plus ou moins rapidement, et qui finit par être infranchissable pour ces excitations. Avant que ce dernier moment soit arrivé, les excitations reçues par les fibres motrices éprouvent des difficultés de plus en plus grandes à se transmettre aux faisceaux musculaires primitifs, et il faut, au fur et à mesure que ces difficultés s'accroissent, augmenter l'intensité de l'excitation, ou rapprocher de plus en plus l'excitant des extrémités périphériques motrices. Il

en est de même, soit dit en passant, dans le cas où les fibres nerveuses motrices *paraissent* perdre leur excitabilité du centre à la périphérie, dans un membre dont l'artère principale est liée, et, d'une façon générale, dans tous les cas où un animal vertébré meurt par une cause quelconque.

Ainsi donc, je le répète, le curare agirait, dès le début de l'intoxication, sur les communications qui mettent en rapport les fibres nerveuses motrices avec les faisceaux musculaires primitifs. Dans une première période, les excitations expérimentales, portant sur les nerfs moteurs eux-mêmes ou sur la moelle épinière, pourraient encore passer des fibres nerveuses aux faisceaux musculaires, mais les excitations physiologiques, fonctionnelles, ne pourraient pas se transmettre de ces fibres à ces faisceaux. Un peu plus tard, lorsque la dose de curare est suffisante, la modification produite par le curare à l'extrémité des fibres nerveuses motrices augmente de plus en plus, et les excitations expérimentales elles-mêmes, auxquelles on soumet les nerfs moteurs, ne peuvent plus provoquer la moindre contraction musculaire.

Je suis loin de me dissimuler que cette manière de voir prête à de sérieuses objections. Parmi ces objections, une des plus fortes, c'est certainement celle que l'on peut tirer des résultats fournis par la faradisation de la moelle épinière, pratiquée chez les mammifères, au moment même où vient de se produire l'abolition des mouvements volontaires et réflexes. Nous avons vu que, dans ce moment, on peut, en agissant directement sur la moelle épi-

nière d'un chien, en avant et à peu de distance de l'origine des nerfs des membres postérieurs, provoquer des mouvements de ces membres, à l'aide d'un courant faradique plus faible que le courant minimum nécessaire pour déterminer les mêmes effets, chez le même animal, avant la curarisation. Or, il paraîtra difficile de comprendre comment, à ce moment, une modification existe déjà au point où s'établit la connexion anatomique entre les fibres nerveuses motrices et la substance propre des faisceaux musculaires primitifs, modification qui permettrait la transmission à ces faisceaux des incitations provoquées dans les nerfs moteurs par les excitants expérimentaux (mécaniques, électriques, etc.), tout en barrant le passage aux incitations fonctionnelles conduites aux muscles par les mêmes nerfs.

Toutefois, pour résister à cette objection, il suffirait d'admettre — ce qui certes n'est pas invraisemblable — qu'il y a une différence profonde entre les excitations artificielles des fibres nerveuses et les excitations physiologiques, fonctionnelles, de ces fibres; que les mutations rapides d'état, déterminées dans toute la longueur de ces éléments anatomiques, ne sont pas identiques lorsqu'elles sont provoquées par les unes ou par les autres de ces excitations; que, par conséquent, les excitations expérimentales peuvent se transmettre des fibres nerveuses aux faisceaux musculaires primitifs, alors que la transmission est impossible pour les excitations fonctionnelles. Et l'on doit se rappeler qu'une différence inverse s'observe chez l'homme, dans certains cas; par exemple dans les cas de paralysie saturnine des extenseurs des mains, où, comme l'a montré Duchenne, de Boulogne, les mouvements volon-

taires des parties paralysées redeviennent possibles, à un certain moment du traitement, alors que la faradisation pratiquée sur les muscles extenseurs ou sur le nerf radial ne détermine aucune contraction de ces muscles.

D'ailleurs, encore une fois, les faits démontrent que, chez une grenouille curarisée, lorsque les extrémités des nerfs moteurs sont mises, par une ligature artérielle préalable, à l'abri de l'action directe du poison, les contractions réflexes des muscles animés par ces nerfs persistent, tandis que ces contractions n'ont plus lieu, dès les premiers moments de l'intoxication, lorsque les extrémités nerveuses motrices peuvent subir l'action du sang chargé des principes actifs du curare. Le myélencphale conserve donc ses aptitudes fonctionnelles, comme centre de mouvements réflexes, chez une grenouille qui vient d'être paralysée par le curare. Peut-on raisonnablement supposer qu'il en est autrement chez un mammifère, au moment où se produit la paralysie curarique? Assurément non, et, par conséquent, quelles que soient les difficultés de notre interprétation, il faut bien se résigner à penser que l'abolition initiale des mouvements réflexes et volontaires, chez les mammifères curarisés, tient aux modifications que le curare a déterminées dans les points de rencontre des fibres nerveuses motrices et des faisceaux musculaires primitifs, et non à l'influence du poison sur les centres nerveux.

Il est encore un autre point très-obscur dans l'histoire de l'action physiologique du curare : c'est celui qui concerne la recherche du siége précis de la modification produite par ce poison.

Est-ce sur les plaques motrices terminales qu'agit le curare? Nous n'en savons rien. Il est certain que ces plaques, chez un animal curarisé, n'ont subi aucune altération histologique, reconnaissable à l'aide de nos moyens actuels de recherche. Mais ce résultat négatif n'a aucune valeur : des modifications moléculaires ou chimiques peuvent exister et être assez considérables pour empêcher le fonctionnement de tels ou tels éléments anatomiques, sans que le microscope, ou tout autre moyen direct de recherche, puisse les révéler à l'heure actuelle.

Pour divers physiologistes, ce serait sur le cylindre-axe de la fibre nerveuse, ou sur les ramifications de ce filament au-dessous du sarcolemme, qu'agirait le curare. D'après eux, cet agent toxique, trouvant dans l'intérieur du faisceau musculaire primitif le cylindre-axe dépourvu de la gaîne de myéline, pourrait facilement atteindre ce cylindre et ses ramifications et leur faire subir les modifications qui empêchent, chez l'animal curarisé, les excitations des nerfs moteurs (d'abord les excitations naturelles physiologiques, puis les excitations artificielles) de se transmettre aux muscles.

C'est là une hypothèse inadmissible. Il faut bien noter que le cylindre-axe des fibres nerveuses motrices est à nu, c'est-à-dire dépourvu de gaîne de myéline, non-seulement dans l'intérieur des faisceaux musculaires primitifs, mais encore dans les centres nerveux : dans la substance grise de la moelle épinière, par exemple, depuis la cellule nerveuse qui lui donne naissance jusqu'au point où il s'entoure de cette gaîne de myéline. Par conséquent, si le curare agissait d'une façon spéciale et primitive sur le cylindre-axe des fibres motrices dans les faisceaux mus-

culaires primitifs, il devrait agir aussi, et avec la même rapidité pour le moins, sur ce même cylindre-axe dans la substance grise de la moelle épinière. L'interception de la circulation dans un membre, ou dans le train postérieur tout entier d'une grenouille, que l'on soumet ensuite à la curarisation, ne devrait donc pas empêcher la paralysie de se produire dans cette région du corps, puisque, dans ces conditions, les filaments axiles des tubes nerveux des nerfs sciatiques se trouvent exposés, à nu, dans la substance grise de la moelle épinière, à l'influence toxique du sang chargé des principes actifs du curare. Mais nous avons vu, au contraire, que l'arrêt de la circulation dans une partie du corps a pour résultat de faire persister dans cette partie la motilité volontaire et réflexe. Le curare ne modifie donc pas d'une façon notable les propriétés physiologiques du cylindre-axe dans la substance grise de la moelle épinière, bien que ce cylindre ne soit pas là garanti par une gaîne de myéline. Comme rien ne nous autorise à supposer que le cylindre-axe change de nature dans un point ou dans un autre de sa longueur, nous sommes en droit d'admettre que le curare ne peut pas agir sur l'extrémité terminale des fibres motrices, puisqu'il n'agit pas sur leur extrémité originelle, et puisque, dans ces deux points de la longueur, le cylindre-axe est dans les mêmes conditions au point de vue de l'absence de la gaîne de myéline. Nous pouvons donc conclure que ce n'est pas sur le cylindre-axe lui-même que le curare agit.

Nous aurions pu fonder le même raisonnement sur le fait de la longue persistance des propriétés physiologiques des fibres nerveuses motrices, dans leur trajet du

centre à la périphérie. En effet, comme la gaîne de myéline des tubes nerveux, ainsi que l'a démontré M. Ranvier, est interrompue, de distance en distance, au niveau des *étranglements annulaires,* on ne comprendrait pas, si l'influence du curare portait sur le cylindre-axe, comment les nerfs moteurs conserveraient si longtemps leur action sur les muscles, lorsque ces nerfs sont soumis à l'irrigation du sang chargé des principes toxiques du curare, dans une partie plus ou moins grande de leur longueur, après que, par une ligature, on a interrompu toute circulation dans les parties où se trouvent les extrémités périphériques de ces nerfs. Ainsi, dans l'expérience dont je vous ai parlé et qui consiste à lier une cuisse sur une grenouille, à l'exception du nerf sciatique, en sectionnant entièrement la cuisse au-dessous de la ligature, il est facile de comprendre que toutes les fibres nerveuses allant aux muscles de la jambe et du pied sont soumises, dans le nerf sciatique et dans les nerfs lombaires, à l'influence du sang chargé des principes toxiques du curare.

Or ces fibres peuvent conserver pendant une ou deux heures, ou même pendant un temps plus long, le pouvoir de provoquer des contractions des muscles de la jambe et du pied sous l'influence d'excitations artificielles ou naturelles. Il paraît bien difficile d'admettre que le curare ne puisse pas atteindre le cylindre-axe, en très-peu de temps, au travers de la gaîne de Schwann, dans les points (*étranglements annulaires*) où le cylindre-axe n'est protégé que par cette gaîne, puisque nous le voyons, en définitive, traverser rapidement le sarcolemme des faisceaux musculaires pour aller exercer son action

dans le point de rencontre des fibres nerveuses et de la substance propre de ces faisceaux.

La persistance des propriétés physiologiques et de l'aptitude fonctionnelle des fibres des troncs nerveux, dans les conditions que nous venons de rappeler, peut donc être invoquée aussi comme une preuve contraire à l'opinion dont nous examinons la valeur en ce moment. Il en est de même de la persistance de la motricité des fibres motrices, dans l'expérience de M. Cl. Bernard, où un nerf attenant à un muscle est plongé dans une solution de curare, le muscle restant hors de la solution. Ce n'est donc pas sur le cylindre-axe, j'y insiste, que porte l'action du curare au point de rencontre des fibres nerveuses et de la substance propre des faisceaux musculaires primitifs. Et l'on arrive ainsi, pas à pas, à conclure que le curare doit exercer son influence sur les points où les extrémités terminales des ramifications de ce cylindre entrent en connexion avec la substance du faisceau musculaire.

En résumé, l'action paralysante du curare n'est pas due à une influence de ce poison soit sur la substance propre des faisceaux musculaires primitifs, soit sur les fibres nerveuses motrices elles-mêmes. Les faisceaux musculaires primitifs et les fibres nerveuses motrices conservent leurs propriétés physiologiques et leurs aptitudes fonctionnelles, alors que les mouvements volontaires et réflexes ont cessé et alors même que les excitations artificielles, expérimentales, des nerfs moteurs ne peuvent plus provoquer la moindre contraction musculaire. C'est dans le point d'union intime de l'élément nerveux et de

l'élément musculaire que s'exerce l'action du curare, au moins au début de l'intoxication et pendant une assez longue période après l'invasion de la paralysie curarique. Il se produit là peu à peu comme une rupture physiologique entre la fibre nerveuse motrice et le faisceau musculaire innervé par cette fibre. Chacun de ces deux éléments a conservé ses propriétés : la fibre nerveuse, sa névrilité; le faisceau musculaire, sa contractilité; et cependant les excitations conduites par la fibre nerveuse jusque dans l'intérieur du sarcolemme ne peuvent plus se communiquer à la substance propre du faisceau musculaire.

Quant à ce qui concerne la nature de la modification produite par le curare, nous ne savons absolument rien.

Vous voyez combien cette question du mécanisme de l'action physiologique du curare est encore obscure, malgré les nombreuses recherches entreprises pour l'élucider. Le fait découvert par Cl. Bernard, reste incontestable : le curare, dans une certaine période de l'intoxication, abolit l'action des fibres nerveuses motrices sur les muscles. Mais nous ignorons entièrement ce qui a lieu dans la période initiale où les mouvements volontaires et réflexes deviennent impossibles, alors que les nerfs peuvent encore, sous l'influence des excitations expérimentales, provoquer des contractions musculaires.

Nous sommes dans la même ignorance, par rapport au siège exact et à la nature de la modification par suite de laquelle les fibres nerveuses motrices perdent, dans la seconde période, leur action sur les muscles. Peut-être y a-t-il une matière organisée toute spéciale, établissant la communication entre ces deux sortes

d'éléments anatomiques, et pouvant subir, sous l'influence du curare (et par suite d'autres circonstances aussi), des modifications particulières qui annulent, d'une façon plus ou moins durable, ses aptitudes fonctionnelles.

De Bezold avait constaté qu'un certain temps après le début de l'intoxication curarique il y a un retard considérable de la contraction musculaire qui se produit sous l'influence de l'excitation du nerf allant au muscle observé. Ce retard pouvait être égal à sept fois le temps qui s'écoule chez l'animal sain entre l'excitation nerveuse et la contraction du muscle. Or, quand l'intoxication était encore récente, on pouvait reconnaître, à l'aide d'appareils appropriés, que ce retard ne tenait ni à la lenteur de la propagation de l'excitation dans le nerf moteur, ni à une modification de l'irritabilité musculaire : il fallait donc l'attribuer à un obstacle existant entre les fibres nerveuses motrices et la substance propre des faisceaux musculaires. Ce fait confirme la théorie que nous avons exposée.

Quel que soit le mécanisme de l'action toxique du curare, nous savons que les fibres nerveuses motrices conservent leurs propriétés physiologiques au moment où la paralysie produite par le poison est complète et où ces fibres, soumises aux excitations expérimentales les plus violentes, ne peuvent plus provoquer la moindre contraction des faisceaux musculaires primitifs dans lesquels elles se terminent. La persistance de ces propriétés dure probablement très-longtemps. Lorsqu'on a lié la cuisse d'une grenouille, à l'exception du nerf sciatique, et qu'on a coupé entièrement cette cuisse,

au-dessous de la ligature, avant de curariser l'animal, on peut provoquer des mouvements du pied correspondant, en excitant les nerfs lombaires du même côté, pendant plus d'une heure après que les nerfs des autres parties du corps ont perdu, sous l'influence du curare, leur action sur les muscles auxquels ils se rendent. En hiver, la motricité des nerfs dans une partie du corps, garantie contre l'action directe du curare par une ligature de l'artère nourricière de cette partie, peut durer plus longtemps encore ; je vous citerai l'expérience suivante :

Exp. VI. — Le 1er décembre 1869, à onze heures du matin, on introduit sous la peau de l'avant-bras droit d'une grenouille vigoureuse une assez forte quantité de curare en solution aqueuse. Immédiatement avant d'introduire le poison, on a lié avec beaucoup de soin, par la région lombaire, l'artère iliaque du côté droit.

Les phénomènes du curarisme ne deviennent bien apparents que vers 11 h. 15 m., et ce n'est qu'à 11 h. 20 m. que les membres sont à peu près en complète résolution. Cependant il y a encore de légers mouvements spontanés dans le membre postérieur gauche et dans les muscles de l'appareil hyoïdien. Ces dernières traces de motilité ont entièrement disparu à 11 h. 30 m.

On constate que le membre postérieur du côté droit a conservé presque toute sa force. Il est dans l'attitude normale; il s'y replace lorsqu'on l'étend, avec moins de vivacité toutefois que dans l'état normal. Si l'on tourne brusquement l'animal sur le dos, il fait avec ce membre de violents efforts pour se retourner sur le ventre, les autres membres restant inertes.

Les mêmes phénomènes se reproduisent, dans les mêmes conditions, jusqu'à midi; à ce moment, le membre a perdu beaucoup de sa force. Quand on renverse la grenouille sur le dos, elle fait encore des efforts pour se retourner à l'aide du membre postérieur droit; mais les mouvements sont bien plus faibles qu'auparavant. Le membre est encore ramené à l'attitude normale, lorsqu'on l'a déplacé : de temps à autre, il exécute un léger mouvement spontané, peut-être volontaire.

A 12 h. 15 m., l'animal ne peut plus ramener à la flexion son

membre postérieur droit lorsqu'on l'a étendu. On observe de temps en temps des mouvements spontanés de ce membre, mais ils ont la forme de spasmes tétaniques. C'est aussi sous cette forme que se produisent les mouvements réactionnels de ce membre, lorsqu'on touche une autre partie quelconque du corps. Si l'on a ramené le membre postérieur droit à l'attitude normale, et si l'on touche une partie quelconque du reste du corps, soit la tête, soit un bras, etc., le membre s'étend brusquement comme un ressort qui se détendrait; lorsqu'il est étendu, un contact d'une autre partie du corps produit sur place une secousse des muscles de ce membre, secousse analogue à celles qui se produisent dans les membres d'un animal strychnisé, lorsque le strychnisme commence à s'affaiblir.

Ces derniers phénomènes s'observent très-nettement encore à 1 h. 55 m. De temps en temps, il y a un léger spasme tétanoïde spontané dans les muscles de ce membre. On couvre l'animal d'un papier à filtre, mouillé d'eau, à 1 h.

A 4 h. 40 m., on revient au laboratoire, et l'on examine de nouveau la grenouille. Il y a encore de faibles mouvements dans le membre postérieur droit, lorsqu'on touche une autre partie du corps; ces mouvements sont d'ailleurs très-légers, et consistent en une légère flexion des orteils sur le métatarse et une flexion bien plus faible du pied sur la jambe.

On ne constate plus le moindre mouvement à 10 h. du soir. La grenouille reste en léthargie, le cœur battant régulièrement, jusqu'au 7 décembre; le 8, elle est morte; le cœur est arrêté.

Cette grenouille avait résisté assez longtemps à l'action du curare, puisque la paralysie des mouvements volontaires et réflexes n'a été complète qu'au bout d'une demiheure après l'introduction du curare sous la peau, malgré la quantité relativement considérable de poison ainsi introduite : il est probable, quoique je n'aie pas trouvé le fait mentionné dans mes notes, que cette grenouille avait été fixée sur une planchette de liége, les membres étendus et maintenus au moyen d'épingles traversant les mains et les pieds, pendant le temps de l'absorption du curare. Vous vous rappelez ce que j'ai dit de l'influence de cette condition sur la rapidité de l'ab-

sorption des poisons dissous, introduits sous la peau des grenouilles.

Mais ce qui nous intéresse surtout dans cette expérience, c'est la durée de la persistance de la motricité dans les nerfs du membre postérieur droit. Nous voyons que, chez une grenouille curarisée après la ligature de l'artère iliaque droite, des mouvements provoqués pouvaient encore se produire dans le membre postérieur droit, plus de quatre heures après que toutes les autres parties du corps avaient subi une paralysie complète sous l'influence du poison. Il est donc certain que la partie supérieure des nerfs lombaires du côté droit et les racines de ces nerfs avaient conservé leurs propriétés physiologiques pendant plus de quatre heures, bien que ces cordons nerveux fussent pendant tout ce temps soumis à l'irrigation d'un sang chargé des principes toxiques du curare. On pourrait, par conséquent, conclure que les propriétés physiologiques des fibres nerveuses peuvent persister, chez les animaux curarisés, pendant plus de quatre heures, après que le curare a produit chez eux une paralysie complète des mouvements volontaires et réflexes. Mais la persistance de ces propriétés a, sans aucun doute, une durée encore plus longue : malheureusement, nous ne possédons aucun moyen de connaître cette durée. Les expériences analogues à celle dont je viens de vous donner un résumé ne nous donnent forcément, à cet égard, que des renseignements insuffisants. Il est clair, en effet, que l'interruption de la circulation dans un des membres d'une grenouille détermine, par elle-même, des modifications morbides, progressives, dans les muscles et dans les

nerfs de ce membre, modifications qui ont pour résultat d'affaiblir graduellement les propriétés physiologiques de ces organes. Lors donc que, chez une grenouille curarisée et chez laquelle on a lié préalablement l'artère iliaque d'un côté, on constate, au bout de quatre heures, une diminution considérable des mouvements du membre correspondant, on doit attribuer, en partie au moins, cet affaiblissement aux résultats de l'interception de la circulation artérielle dans les muscles et les nerfs de ce membre ; et il est même impossible de savoir si cette débilitation extrême de la motilité n'est pas due entièrement aux altérations subies, sous l'influence de cette anémie, par ces organes et surtout par les points de connexion intime entre les terminaisons des fibres nerveuses motrices et la substance propre des faisceaux musculaires primitifs.

Les nerfs moteurs de la vie animale perdent-ils au même moment, chez les animaux curarisés, leur action sur les muscles? Ce sont les nerfs moteurs des membres postérieurs qui paraissent être paralysés les premiers[1],

1. Il n'en est pas toujours de même, chez tous les animaux et dans toutes les conditions. Dans une expérience faite en 1868 sur un lézard gris, au mois de février, alors que l'animal était encore en état de demi-hibernation, engourdi, se remuant difficilement, ayant de 5 à 12 mouvements respiratoires inégaux par minute, j'avais introduit une petite quantité de solution de curare, à 2 heures 40, dans une incision de la région scapulaire droite. L'animal est laissé dans une chambre froide (Temp. de l'air : + 3° C.). Au bout de 3 minutes, un peu d'agitation. A 2 heures 45, paralysie du train antérieur : l'animal remue encore le train postérieur et la queue, soit spontanément, soit sous l'influence d'excitations. A 2 heures 50, le train postérieur est paralysé, mais le lézard remue la queue lorsqu'on le touche; il en est de même à 3 heures, à 4 heures. A 5 heures, l'extrémité terminale de la queue, dans une longueur d'un peu plus d'un centimètre, fait encore de légers mouvements, lorsqu'on la pique très-légèrement. A 6 heures, il n'y a plus aucun mouvement : la résolution paralytique s'étend jusqu'à l'extrémité de la queue.

puis ceux des membres antérieurs, et, après eux, ceux du cou, ceux du tronc, ceux de la face. On voit fréquemment des mouvements des muscles des paupières (clignements spontanés et réflexes), alors que toutes les autres parties du corps sont dans une complète résolution paralytique. Les nerfs moteurs de la queue opposent de même, chez le chien, une résistance relative assez grande à l'influence du curare, résistance moindre toutefois que celle des muscles des paupières. Les nerfs des muscles peauciers du cou et du tronc se paralysent aussi assez tardivement. Souvent, les peauciers se contractent encore spontanément d'une façon irrégulière et avec assez de force, lorsque la paralysie curarique est assez profonde pour que la respiration naturelle ait cessé. J'ai vu quelquefois, chez des chiens, un ou deux mouvements des peauciers se produire un moment après chaque insufflation pulmonaire, lorsqu'on pratiquait la respiration artificielle, peu de temps après la cessation de la respiration spontanée. De même, il n'est pas rare de voir se manifester quelques mouvements irréguliers de ces muscles, quand on suspend momentanément la respiration artificielle. Ces mouvements se produisent lorsque cette respiration est interrompue depuis plusieurs secondes; ils s'arrêtent dès qu'on recommence les insufflations pulmonaires, pour reparaître quand on les interrompt de nouveau. Ce n'est d'ailleurs que dans la période initiale et dans la période de disparition de la paralysie curarique qu'on les observe.

Chez les oiseaux curarisés, on peut voir des mouvements réflexes des peauciers de la tête, du cou et du tronc, s'effectuer bien longtemps après que tous les autres

muscles ont cessé de se mouvoir. J'ai provoqué des mouvements de ce genre, en soufflant sur les plumes du cou, sur des pigeons curarisés et soumis à la respiration artificielle depuis plus d'une demi-heure. J'aurai l'occasion de vous citer plus tard les expériences que j'ai instituées sur des pigeons et dans le cours desquelles ces observations ont été faites.

Chez les mammifères, quoique la respiration spontanée cesse peu de temps après que les mouvements volontaires des muscles ont disparu, les nerfs phréniques conservent longtemps le pouvoir de déterminer des contractions du diaphragme, sous l'influence des excitations expérimentales. Les agents des mouvements respiratoires (régions du bulbe rachidien et de la moelle épinière qui concourent à l'excitation et à l'harmonisation de ces mouvements ; muscles exécutant ces mouvements ; nerfs animant ces muscles) résistent, en général, d'une façon très-remarquable à toutes les causes qui paralysent les agents des autres mouvements, dans les diverses parties du corps. Les mouvements respiratoires sont intermédiaires, pour ainsi dire, sous le rapport de la hiérarchie physiologique, entre les mouvements de la vie animale et ceux de la vie organique, et ils le sont aussi, jusqu'à un certain point, sous le rapport de leur résistance relative aux causes de paralysie. Ainsi, lorsqu'un mammifère est soumis à l'inhalation de vapeurs anesthésiques, de celles, par exemple, d'éther sulfurique ou de chloroforme, ou lorsqu'on a pratiqué sur lui une injection sous-cutanée ou intra-veineuse de chloral hydraté, les mouvements respiratoires continuent, comme on le sait, alors que toutes les parties

du corps sont dans une complète résolution. De même, quand on fait, chez un mammifère, une injection d'une poudre inerte (poudre de lycopode, ou autre) dans une artère carotide vers le cœur, et quand la quantité de poudre injectée est suffisante pour déterminer la mort, on voit toujours, après que les muscles des membres, du cou, etc., ont cessé de se mouvoir, quelques mouvements respiratoires se produire, soit spontanément, soit sous l'influence des excitations portant sur les parties sensibles du corps, peau, nerfs sensitifs. Je pourrais vous citer encore ce qui a lieu dans un bon nombre de cas d'intoxication, mais à quoi bon insister? Il s'agit là d'un fait des plus connus et que l'on observe chez l'homme dans la plupart des maladies mortelles. Qui ne sait que, dans la période de l'agonie, cette triste transition entre la vie et la mort, un moment arrive où toutes les parties du corps sont paralysées, à l'exception de l'appareil respiratoire [1]?

Nous verrons cependant que, dans certains cas d'intoxication, les mouvements respiratoires sont atteints dès le début; c'est ce qui a lieu, par exemple, au moins chez les grenouilles, dans l'empoisonnement par la nicotine.

Mais chez les grenouilles soumises au curare, il en est de même que chez les mammifères; ce sont les mouvements respiratoires qui disparaissent les derniers.

1. Après la mort, chez les mammifères qui succombent par suite d'un traumatisme expérimental, on peut constater aussi que les nerfs phréniques conservent leur action sur le diaphragme plus longtemps que les autres nerfs moteurs de la vie animale ne conservent la leur sur les muscles auxquels ils se rendent. La contractilité du diaphragme persiste aussi plus longtemps que celle des autres muscles à fibres striées (le cœur excepté). J'ai observé des traces de contractilité dans le diaphragme d'un chien, soixante-douze heures après la mort.

Les phénomènes du retour de la motilité chez les animaux curarisés montrent bien aussi que le curare exerce une action moins énergique sur les fonctions des nerfs moteurs faisant partie des agents du mécanisme respiratoire, que sur les autres nerfs moteurs. En effet, chez un mammifère curarisé et soumis à la respiration artificielle jusqu'à ce que les nerfs moteurs recouvrent leur action sur les muscles, ce sont les mouvements respiratoires qui se rétablissent en premier lieu : dans certains cas même, ils reparaissent avant les mouvements des paupières et de la face. Parmi les mouvements concourant au mécanisme de la respiration spontanée, on voit renaître d'abord ceux du diaphragme. Ce muscle se contracte alors brusquement mais faiblement, de temps à autre, et surtout si l'on interrompt pendant quelques instants les insufflations pulmonaires. Presque en même temps reparaissent les contractions irrégulières des muscles peauciers (chiens). A un certain moment, on peut cesser les insufflations pulmonaires, bien que l'animal offre encore une paralysie à peu près complète des diverses parties du corps ; la respiration spontanée, ayant repris toute sa régularité, pourra, quoique plus faible et plus lente que dans l'état normal, suffire à entretenir les mouvements du cœur jusqu'à l'heure où la curarisation se sera entièrement dissipée. Chez les grenouilles que le curare peut plonger dans une léthargie paralytique d'une durée de plusieurs jours, et chez lesquelles, pendant cette période de temps, la respiration cutanée maintient le sang dans un état de suffisante oxygénation pour permettre aux battements du cœur de persister, ce sont les mouvements de l'appareil respiratoire, parmi

tous ceux que le curare a paralysés, qui reparaissent les premiers, comme ce sont eux qui ont disparu les derniers.

Puisque la paralysie ne se produit pas au même instant dans tous les muscles à fibres striées, chez les animaux soumis à l'action du curare, on peut en inférer que le mode de connexion intime, entre les extrémités terminales des fibres nerveuses motrices et la substance propre des faisceaux musculaires striés, offre quelques particularités spéciales dans tels ou tels muscles.

L'action du curare sur le fonctionnement des nerfs moteurs a été invoquée par Cl. Bernard comme fournissant une preuve en faveur de l'existence de l'irritabilité hallérienne des muscles. On sait que divers physiologistes, principalement en Allemagne, ont cru pouvoir affirmer que cette irritabilité n'existe pas, en tant que propriété physiologique indépendante. Suivant eux, les muscles ne pourraient être mis en contraction que par l'intermédiaire des nerfs. Toutes les fois qu'une excitation expérimentale directe des muscles y provoque une contraction, ce serait parce que cette excitation agit sur les fibres nerveuses qui sont contenues dans les muscles et qui vont se terminer dans les faisceaux musculaires. Il en serait ainsi, par exemple, lorsque l'on a excisé une partie d'un muscle sur un animal vivant, et que ce tronçon de muscle se contracte quand on le pique. ou qu'on le froisse, ou qu'on l'électrise, etc.

Ce n'est pas ici le lieu de discuter à fond cette manière

de voir et les arguments qu'on a fait valoir pour la soutenir. Disons seulement que les faits de persistance de l'irritabilité, pendant des mois, dans des muscles dont les nerfs moteurs ont été coupés, ne permettent guère de douter de l'indépendance de cette propriété physiologique. Ces faits seraient complètement décisifs, s'il était prouvé que, comme cela a été avancé récemment, les extrémités des fibres nerveuses situées dans les faisceaux musculaires primitifs participent à l'altération atrophique que subit le segment périphérique d'un nerf coupé transversalement. L'irritabilité diminue, il est vrai, au bout de quelques jours, parfois même déjà au bout de vingt-quatre ou de quarante-huit heures dans les muscles animés par un cordon nerveux qui a été transversalement coupé ; mais on peut attribuer l'affaiblissement de cette propriété aux modifications qu'a déjà subies, sans doute, le tissu musculaire, à ce moment, par suite de l'interruption de ses communications avec les centres nerveux. On sait en effet que certaines parties de ces centres exercent sur le tissu musculaire une influence trophique assez active.

On pourrait citer d'autres faits encore pour démontrer l'indépendance de l'irritabilité musculaire ; par exemple, la mise en jeu, par les excitants mécaniques, de la contractilité des muscles, après la mort, à un moment où d'autres excitants, tels que le galvanisme, ne déterminent plus la moindre contraction musculaire. J'ai pu récemment, avec M. Mathias Duval, dans le laboratoire de M. Ch. Robin, provoquer de fortes contractions des muscles de diverses parties du corps, des membres, entre autres, sur le cadavre d'un homme supplicié par

décapitation huit heures auparavant. Le mode d'excitation consistait en des percussions pratiquées transversalement sur les muscles, soit au travers de la peau, soit après qu'ils avaient été mis à nu, à l'aide d'un manche de couteau. Ces contractions étaient lentes, progressives, et assez énergiques pour déterminer de grands déplacements des segments des membres, la flexion de l'avant-bras sur le bras, par exemple. Ce sont là des résultats de cette contractilité que M. Schiff a nommée idio-musculaire, et laquelle, en réalité, n'est que la contractilité ordinaire, modifiée par le début des altérations cadavériques de la substance propre des muscles. Les excitations mécaniques sont à peu près les seules qui puissent alors mettre en jeu cette contractilité; mais le fait de la contraction des muscles, sous l'influence d'excitants mécaniques agissant directement sur ces organes, n'en démontre pas moins qu'ils ont encore un notable degré d'irritabilité. Il est vrai qu'on pourrait supposer que les extrémités des nerfs moteurs, contenues dans les muscles, conservent leur action sur les faisceaux musculaires primitifs, longtemps après que les troncs nerveux ont perdu leur influence motrice, et l'on pourrait, par conséquent, contester la valeur de ces résultats expérimentaux.

S'il était acquis à la science que le lieu de l'action paralysante du curare est bien où nous l'avons placé, c'est-à-dire dans les points de rencontre entre les extrémités terminales des nerfs moteurs et la substance propre des faisceaux musculaires, l'argument à l'aide duquel Cl. Bernard croyait pouvoir démontrer que l'irritabilité musculaire appartient bien en propre au tissu des

muscles serait tout à fait péremptoire ; car, chez les animaux curarisés, ainsi que nous l'avons vu, lorsque les nerfs moteurs ont perdu toute influence motrice sur les muscles, quel que soit l'excitant auquel ils sont soumis, on reconnaît facilement que les muscles à faisceaux primitifs striés ont conservé toute leur irritabilité normale. Mais comme il n'est pas possible, dans l'état actuel de la science, de prouver que notre hypothèse est absolument exacte, c'est encore là un argument qui prête à la controverse.

Je ne puis pas terminer ce que je voulais vous dire de l'influence du curare sur les nerfs moteurs (de la vie animale), sans ajouter que cette action si remarquable n'appartient pas d'une façon exclusive à ce poison. D'autres substances produisent un effet du même genre, dans le cours du développement de leurs effets toxiques. Mais je n'insiste pas, en ce moment, sur ce point important ; j'y reviendrai plus tard, après avoir passé en revue toutes les particularités principales de l'action physiologique du curare.

SIXIÈME LEÇON

DU CURARE (*Suite*)

Le curare ne paralyse pas le fonctionnement des nerfs sensitifs. — Il n'en résulte pas qu'on soit en droit d'attribuer aux fibres nerveuses sensitives une constitution et des propriétés différentes de celles des fibres nerveuses motrices. — Notions générales sur les propriétés physiologiques des éléments anatomiques. — De la *névrilité* envisagée comme la propriété physiologique caractéristique de toutes les fibres nerveuses, quel que soit leur mode de fonctionnement.

Action du curare sur les fibres nerveuses sympathiques; leur fonctionnement n'est pas paralysé, dans les conditions ordinaires, par ce poison. — Expériences sur les mammifères, sur les batraciens. — Le curare, d'une façon générale, n'agit pas, aux doses habituelles, sur le fonctionnement des fibres nerveuses qui se terminent dans des fibres musculaires lisses. — Le curare, à ces mêmes doses, ne paralyse pas l'influence des *nerfs d'arrêt* (fibres fréno-cardiaques des nerfs accessoires de Willis; fibres fréno-intestinales des nerfs splanchniques), ni celle des nerfs vaso-dilatateurs, ni celle des nerfs sécréteurs. — La résistance de ces différentes fibres à l'action du curare n'est pas absolue; elle n'est que relative : expériences diverses à l'appui de cette proposition.

Quelques années après que Cl. Bernard eut découvert que le curare détermine une abolition complète de l'influence des nerfs moteurs sur les muscles, il appela l'attention des physiologistes sur un nouveau fait, relatif à l'action de ce poison.

Ce fait, constaté presque au même moment, d'une

façon indépendante, par M. Kölliker, c'est que le curare, en même temps qu'il abolit l'influence des nerfs moteurs sur les muscles, respecte le fonctionnement des nerfs sensitifs ; de telle sorte que, lorsque la curarisation est complète chez un animal vertébré, les parties qui ont subi une paralysie totale des mouvements volontaires et réflexes ont conservé leur sensibilité.

J'ai eu déjà l'occasion de vous parler des expériences qui ont mis hors de doute la persistance de la sensibilité dans ces conditions ; mais je dois les répéter devant vous pour bien vous en montrer la signification.

Voici deux grenouilles préparées d'avance. Sur l'une d'elles, on a lié tout le corps, à la partie postérieure du tronc, à l'exception des nerfs lombaires. Sur l'autre, la cuisse droite a été liée, vers son tiers supérieur, à l'exception du nerf sciatique, et l'on a coupé ensuite cette cuisse transversalement, en respectant le nerf, en arrière ou au-dessous de la ligature : la partie inférieure de la cuisse, la jambe et le pied du côté droit ne sont donc plus reliés à la partie basilaire du membre que par le nerf sciatique. Ces opérations préalables ont été bien faites, car vous voyez que les deux membres postérieurs, chez la première grenouille, exécutent encore des mouvements spontanés ; ces membres se maintiennent dans l'attitude normale ; la grenouille s'en sert librement pour se retourner sur le ventre, quand on l'a renversée sur le dos, etc. : on peut voir que la jambe et le pied de l'autre grenouille, du côté de la ligature, ont conservé aussi leurs mouvements spontanés et réflexes. On a introduit, il y a peu d'instants, sous la peau d'un des avant-bras, sur l'un et l'autre de ces animaux, une gouttelette de solution du curare. Comme

les grenouilles ne sont pas attachées, les effets toxiques ne vont pas tarder à se produire.

Les deux grenouilles sont maintenant complètement curarisées. La respiration spontanée a cessé ; il n'y a plus le moindre mouvement de la région hyoïdienne, ni des flancs. Les membres antérieurs sont tout à fait inertes. Les membres dans lesquels la circulation est interrompue ont, au contraire, conservé toute leur motilité. Il est clair que, si le curare abolissait la sensibilité comme il détruit le mouvement dans les parties parcourues par le sang chargé de ses principes toxiques, les excitations portant sur les régions antérieures du corps de ces grenouilles ne devraient provoquer aucune réaction motrice dans les membres postérieurs de celle qui a tout le tronc lié à l'exception des nerfs lombaires, ou dans la jambe et le pied privés de circulation chez celle qui a eu la cuisse droite liée à l'exception du nerf sciatique. Or c'est le contraire qui a lieu. Il suffit de gratter le dessus de la tête avec le bout d'une pince anatomique, ou de presser entre les mors de cette pince un des doigts des membres antérieurs, pour déterminer des mouvements dans les deux membres postérieurs de l'une des grenouilles, dans la jambe et le pied non paralysés chez l'autre. Il en est de même lorsque je touche un point quelconque de la peau des régions antérieures du corps de l'un ou l'autre de ces animaux, avec les deux extrémités d'une pince galvanique de Pulvermacher.

On peut rendre les phénomènes encore plus saillants, en produisant une exaltation de l'excitabilité des centres nerveux chez les grenouilles soumises à ce genre d'expériences. Pour cela, on peut procéder comme je le faisais

dès le début de mes études sur le curare. Lorsque la grenouille, préparée ainsi que celles qui sont sous vos yeux, est profondément curarisée, on introduit sous la peau d'un point quelconque des régions antérieures du corps une petite quantité d'une très-faible solution d'un sel de strychnine. Ce sel est bientôt absorbé, et l'impressionnabilité des parties excitables des centres nerveux subit l'exaltation que la strychnine détermine dans les conditions normales. Des convulsions ne tardent pas à éclater dans les membres ou segments de membres privés de circulation sanguine par suite des ligatures préalables. Il suffit alors du moindre contact portant sur la peau des régions antérieures du corps, pour provoquer des spasmes tétaniques dans ces membres ou segments de membres. J'ai vu ces spasmes se produire lorsqu'on touchait la peau de la région crânienne à l'aide de l'extrémité d'un fil à coudre ou même lorsqu'on soufflait légèrement avec la bouche sur cette région.

Ces expériences démontrent bien que la sensibilité est conservée dans les parties dont la motilité est entièrement abolie par le curare. Ce ne sont pas, en effet, de simples actions réflexes, que l'on provoque, dans ces conditions, en irritant les parties antérieures du corps; les membres postérieurs ou les segments de l'un de ces membres, suivant que la ligature porte sur la région lombaire du tronc ou sur une des cuisses, exécutent souvent, sous l'influence des irritations de la tête ou de l'un des bras, des mouvements beaucoup plus répétés et beaucoup plus variés que ceux auxquels donne lieu la seule activité réflexe des centres nerveux. En tout cas, que les mouvements ainsi provoqués soient des réactions

sensitivo-motrices ou simplement excito-motrices, leur production prouve que les fibres sensitives, ou, d'une façon plus générale, les fibres centripètes, ont conservé leurs fonctions, et, par conséquent, leurs propriétés physiologiques. Nous verrons, à propos de l'état du système nerveux sympathique, d'autres preuves de cette immunité des fibres nerveuses centripètes : mais celles que nous venons de donner suffisent et sont tout à fait décisives.

Je dois le dire cependant, tous les physiologistes n'admettent pas que le curare laisse intactes les fibres nerveuses sensitives. M. Schiff[1] professe que ce poison agit aussi sur ces fibres. D'après lui, si on lie l'aorte et l'artère principale d'un des membres antérieurs sur une grenouille, et si l'on empoisonne l'animal avec du curare, on voit que le membre antérieur qui ne reçoit pas de curare conserve sa sensibilité plus longtemps que l'autre. J'ai fait aussi cette expérience, et j'ai obtenu un résultat tout différent de celui qu'a indiqué M. Schiff. Voici le résumé d'une expérience de ce genre :

Exp. I. — Grenouille verte, de moyenne taille. — Ligature de tout le tronc au niveau des os iliaques, après section préalable de ces os et en laissant les nerfs lombaires hors de la ligature. On lie ensuite tout le membre antérieur droit au niveau du *bras*, à l'exception du nerf principal; l'humérus n'est pas coupé. — On introduit une petite quantité de curare sous la peau de l'abdomen.

Une fois la curarisation complète, on constate que les membres postérieurs conservent leur attitude normale et qu'ils la reprennent lorsqu'on cherche à les étendre. L'avant-bras du côté droit est en demi-extension sur le bras.

La pression d'un des doigts de la main gauche provoque un mouvement des membres postérieurs ; il en est de même de la pression

1. Steiner, *loc. cit.*, p. 33.

d'un des doigts de la main droite; dans ce dernier cas, le mouvement des membres postérieurs ne se produit pas chaque fois.

Introduction de quelques cristaux de nitrate de strychnine sous la peau de l'abdomen. Au bout de quelques moments (2 à 3 min.), il y a un commencement de strychnisme.

En touchant telle ou telle partie de la région antérieure du corps, tête, membre antérieur gauche, membre antérieur droit, on provoque un brusque sursaut des membres postérieurs : même résultat lorsqu'on souffle sur ces diverses parties.

Bientôt éclatent les grandes convulsions de strychnisme : membres postérieurs étendus convulsivement, agités par des spasmes avec des intervalles plus ou moins longs. Il suffit, dans un de ces intervalles, de toucher le dessus de la tête ou la surface de l'un ou de l'autre des membres antérieurs avec l'extrémité d'un fil fin à coudre (contact qui est à peine senti lorsqu'il porte sur la main de l'opérateur), pour faire naître aussitôt une secousse spasmodique dans les membres postérieurs et dans le membre antérieur droit. On renouvelle l'épreuve un grand nombre de fois, toujours avec le même effet.

Au bout de deux heures et demie, il y avait encore une très légère contraction des muscles des cuisses, quand on touchait même légèrement le membre antérieur gauche, la tête ou le tronc : il n'y avait plus alors la moindre contraction de ces muscles quand le contact portait sur le membre antérieur droit.

Une heure plus tard, on n'obtient plus aucun effet; il y a un commencement de rigidité dans les membres postérieurs.

Je crois donc que ce genre d'expériences, loin de fournir une objection contre la proposition établie par Cl. Bernard et M. Kölliker, ne fait au contraire que la confirmer pleinement.

Cl. Bernard avait cru pouvoir conclure de ses expériences que les fibres nerveuses sensitives diffèrent, comme constitution matérielle et comme aptitudes fonctionnelles, des fibres nerveuses motrices ; mais il est facile de montrer que cette conclusion ne découle pas nécessairement des faits observés. Pour Cl. Bernard, les fibres nerveuses motrices qui n'agissent plus sur les

faisceaux musculaires striés ont perdu leur propriété physiologique; elles sont *tuées* par le curare. Cette donnée une fois formulée, il mettait en opposition avec cette prétendue abolition de la propriété physiologique des fibres nerveuses motrices, la persistance très réelle de la propriété des fibres nerveuses sensitives, et il concluait qu'il y a une différence de nature entre la fibre nerveuse motrice et la fibre nerveuse sensitive, puisqu'une substance toxique, le curare, qui agit, suivant toute probabilité, en déterminant des changements moléculaires dans la substance organisée dont elle altère les propriétés physiologiques, détruirait les propriétés de la fibre nerveuse motrice et laisserait intactes celles de la fibre nerveuse sensitive. Le curare permettrait, par suite, de faire une sorte d'analyse physiologique, séparant, d'une façon bien nette, les fibres nerveuses sensitives des fibres nerveuses motrices.

Il est clair, pour moi, qu'il y a là une erreur dans la manière d'interpréter l'action du curare sur les fibres nerveuses motrices, et, concurremment, dans la façon de concevoir la propriété physiologique de ces fibres. Comme j'ai cherché à bien vous le faire comprendre, le curare n'agit pas sur les fibres nerveuses motrices elles-mêmes, mais sur la substance qui établit la connexion anatomo-physiologique entre ces fibres et la matière propre des faisceaux musculaires primitifs. Les fibres nerveuses motrices, à un certain moment de l'intoxication, ne peuvent plus, il est vrai, agir sur les faisceaux musculaires pour y provoquer des contractions, mais elles ont conservé leur aptitude à le faire; elles le feraient encore, et immédiatement, si l'on pouvait brusquement faire

disparaître la modification que le curare a produite dans cette substance unissante dont nous admettons l'existence entre les extrémités des fibres nerveuses motrices et les éléments musculaires striés. On ne peut donc pas dire que les fibres nerveuses motrices aient perdu leur propriété physiologique.

La propriété physiologique d'une fibre nerveuse n'est pas forcément détruite, parce que cette fibre ne peut plus produire l'effet auquel elle donne lieu dans l'état normal, pas plus que, par exemple, la propriété physiologique d'un muscle n'est abolie, parce que ce muscle, par suite de la rupture de l'un de ses tendons, ne peut plus mouvoir l'os sur lequel ce tendon s'insère. Le muscle conserve ou peut conserver, dans ces conditions, sa propriété physiologique, c'est-à-dire sa contractilité. C'est là sa vraie propriété physiologique ; elle est intrinsèque, indépendante de l'effet produit d'ordinaire par la contraction du muscle. Eh bien ! la fibre nerveuse motrice a, comme le faisceau musculaire primitif, une propriété physiologique intrinsèque, indépendante. Cette propriété consiste dans le pouvoir qu'a la fibre nerveuse d'éprouver dans toute sa longueur, sous l'influence d'une excitation fonctionnelle, morbide, ou expérimentale, une modification toute spéciale, dont la nature réelle nous échappe d'ailleurs, mais qui se révèle, dans les conditions normales, par la mise en jeu de la contractilité du faisceau musculaire dans lequel cette fibre nerveuse se termine. Le pouvoir d'éprouver cette modification ne cesse pas nécessairement parce que la fibre nerveuse motrice n'est plus en communication avec le faisceau musculaire correspondant, — que la communication ait été inter-

rompue par une solution traumatique de la continuité de la fibre, ou que cette interruption soit due à l'action exercée par le curare sur la substance qui met les extrémités de cette fibre en relation intime avec l'élément anatomique du muscle. On conçoit que cette fibre pourra encore, malgré cet accident, éprouver les mêmes modifications moléculaires sous l'influence des excitants, tant qu'elle sera intacte elle-même, et ces modifications, qui ne pourront plus se révéler par des effets physiologiques directement reconnaissables, à savoir par une contraction musculaire, pourront cependant être accusées, jusqu'à un certain point, par le phénomène physique de la *variation négative*, lorsqu'on soumettra le nerf aux recherches qui permettent de constater ce phénomène.

Cette propriété intrinsèque de la fibre nerveuse motrice, c'est-à-dire la vraie propriété physiologique de cette fibre, reste intacte chez l'animal curarisé, tout aussi bien que la propriété physiologique de la fibre nerveuse sensitive [1]. La seule différence que nous puissions admettre sans réserve, c'est que la mise en jeu de la propriété de la fibre nerveuse motrice ne produit plus d'effets physiologiques, tandis que l'excitation des fibres sensitives a pour résultat l'entrée en activité des centres nerveux ; et cette différence provient de ce qu'il ne s'effectue pas, au point de connexion entre l'extrémité centrale de la fibre sensitive et la substance grise des centres

1. C'est la conclusion que M. Otto Funke avait déjà tirée de ses études sur les phénomènes électriques auxquels peut donner lieu l'excitation des fibres nerveuses. Il avait constaté que ces phénomènes se montrent encore, même avec plus d'intensité que dans l'état normal, dans les nerfs sciatiques, dans les racines postérieures et les racines antérieures d'une grenouille curarisée, vingt-quatre heures après l'empoisonnement.

nerveux, une modification représentant là celle qui a lieu entre l'extrémité périphérique de la fibre motrice et la substance propre du faisceau musculaire primitif.

On peut même aller plus loin : à l'exemple de Todd et d'autres physiologistes, on peut considérer la propriété de la fibre nerveuse motrice et celle de la fibre sensitive comme identiques. On peut même généraliser encore plus et admettre que toutes les fibres nerveuses ont la même propriété physiologique, susceptible de certaines variétés, mais identique au fond. Les variétés, les nuances de cette propriété, suivant la partie du système nerveux que ces fibres forment ou qu'elles contribuent à former, seraient à rapprocher de ces différences qu'offre la contractilité musculaire, suivant qu'elle appartient aux fibres musculaires striées ou aux fibres lisses. Cette propriété physiologique de toutes les fibres nerveuses a reçu de M. Lewes le nom de *neurilité*. Nous pouvons adopter cette dénomination, soit telle quelle, soit en la modifiant un peu et en lui substituant le mot *névrilité*. Cette propriété, mise en activité par les excitants normaux, morbides, ou expérimentaux, donnerait lieu à des effets différents, suivant les connexions centrales et périphériques des fibres nerveuses. Une pareille généralisation est-elle entièrement légitime? Les moyens de nous en assurer nous font défaut, pour le moment. Toujours est-il qu'aucune des différences que l'on a signalées entre les propriétés des fibres nerveuses sensitives et celles des fibres nerveuses motrices (je parle ici des fibres qui constituent les troncs nerveux reliant les centres nerveux aux muscles de la vie animale et au tégument cutané) ne présente une valeur indiscutable.

En particulier, les arguments tirés de l'action différente des poisons sur les fibres nerveuses sensitives et les fibres nerveuses motrices doivent être tout à fait récusés. Nous venons de voir que le curare agit, non pas sur la propriété physiologique des fibres nerveuses motrices, mais sur leur fonctionnement, en produisant une sorte de rupture des communications entre ces fibres et les faisceaux musculaires primitifs : comme il laisse les fibres nerveuses motrices tout aussi intactes, au point de vue de leurs propriétés physiologiques, que les fibres nerveuses sensitives, il ne peut fournir aucun caractère distinctif, propre à établir une différence essentielle entre ces deux sortes de fibres. Il serait facile de montrer que d'autres substances, auxquelles on a attribué une influence particulière et exclusive sur les fibres nerveuses sensitives, n'agissent pas non plus, en réalité, sur ces fibres. C'est ainsi que les substances anesthésiques, telles que l'éther sulfurique, le chloroforme, le chloral, etc., abolissent la sensibilité des animaux soumis à leur action, non pas en altérant d'une façon quelconque les fibres nerveuses sensitives, mais en empêchant leur fonctionnement de produire son effet, par suite des modifications qu'elles déterminent dans les centres nerveux.

Si l'on concluait de l'immunité des fibres nerveuses sensitives chez les animaux curarisés à une différence essentielle entre ces éléments et les fibres nerveuses motrices, sous le rapport de la propriété physiologique, il faudrait conclure de la même façon, quand on compare l'action du curare sur les fibres nerveuses motrices de la vie animale à celle qu'il exerce sur les fibres motrices

du grand sympathique. On devrait admettre aussi que ces deux sortes de fibres nerveuses motrices diffèrent entre elles, au point de vue de la propriété physiologique. En effet, tandis que les fibres des nerfs moteurs de la vie animale, sont mises par le curare dans l'impossibilité d'agir sur les muscles à faisceaux striés auxquels elles se rendent, les fibres motrices du système du grand sympathique, dans les conditions ordinaires de la curarisation, conservent leur action sur les muscles à fibres lisses qu'elles innervent.

MM. Couty et de Lacerda, il est vrai, pensent avoir trouvé un curare qui agirait d'une façon spéciale sur les mouvements des muscles à fibres lisses, en respectant les nerfs moteurs de la vie animale. Ce curare serait l'extrait aqueux ou hydro-alcoolique du *strychnos Gardnerii*. D'après eux, on pourrait même transformer, par une ébullition suffisamment prolongée, le curare ordinaire en curare des muscles à fibres lisses et ils se croient autorisés, par leurs expériences, à admettre que le curare ordinaire contient les deux sortes de substances toxiques; l'une, qui agit sur les mouvements des muscles de la vie animale; l'autre, sur les mouvements des muscles à fibres lisses : ce serait, suivant eux, cette dernière substance qui serait l'agent toxique le plus stable et le plus constant dans les extraits de strychnées diverses qu'ils ont étudiés [1]. Ces vues de MM. Couty et de Lacerda ont besoin, avant d'être acceptées, d'avoir été soumises

1. Couty et de Lacerda, *Sur un curare des muscles lisses* (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 1879, 15 déc.). Voir aussi : Couty et de Lacerda. *Comparaison de l'action de divers curares sur les muscles lisses et striés* (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 10 novembre 1879).

à un contrôle sérieux. Nous ne nous en préoccuperons donc pas pour le moment et nous continuerons à ne parler que de faits non discutables.

Si les fibres nerveuses du grand sympathique ne sont pas paralysées par le curare, dans les conditions ordinaires, elles sont toutefois influencées par le poison, et cela dès le début de l'intoxication, comme l'a fait remarquer Cl. Bernard avec juste raison. Il y a, par exemple, au moment où la paralysie curarique se manifeste, un affaiblissement de l'action des nerfs vaso-constricteurs, et cet affaiblissement persiste après que les nerfs moteurs ont cessé d'agir sur les muscles de la vie animale. On constate, en effet, chez les animaux curarisés, une dilatation manifeste de tous les vaisseaux, reconnaissable directement par l'examen de la conjonctive oculaire, des vaisseaux rétiniens, de ceux des oreilles (lapins, cobayes), de ceux de la face inférieure de la langue (chiens); dilatation se révélant aussi par un certain degré de rougeur générale des membranes muqueuses, de la peau, dans les parties qui ne sont pas garnies de poils; par un abaissement notable de la pression sanguine intra-carotidienne [1]; par une élévation bien marquée de la température au niveau, soit des extrémités des membres, soit du nez, des oreilles, etc.

1. Dans une des expériences que nous avons faites sur ce point, nous avons vu sur un chien la pression intra-carotidienne baisser, de 135 millim. (chiffre noté avant la curarisation) à 105 millim. (chiffre constaté lorsque la curarisation était complète). Chez ce même animal, l'injection sous-cutanée de quatre milligrammes de chlorhydrate de strychnine, pratiquée immédiatement après qu'on avait noté ce chiffre, a fait, en quelques minutes, monter la pression intra-carotidienne à 160 millim. (hémodynamomètre à mercure).

Lorsque l'on cesse la respiration artificielle chez un chien curarisé, la tension intra-artérielle s'élève au bout de quelques secondes, pour s'abaisser de nouveau lorsqu'on recommence les insufflations.

Mais les fonctions des fibres motrices du système du grand sympathique ne sont qu'affaiblies sous l'influence du curare ; elles sont loin d'être entièrement paralysées. On peut, en effet, sur les animaux curarisés, obtenir tous les résultats auxquels donnent lieu, soit les excitations des nerfs sympathiques, soit les solutions de continuité de ces nerfs.

Ainsi la section du cordon cervical du grand sympathique, chez un mammifère curarisé, a pour conséquences : le rétrécissement de la pupille du côté correspondant, le retrait du globe oculaire, la diminution de l'ouverture palpébrale, la dilatation des vaisseaux de la conjonctive et de ceux de toute la moitié correspondante de la tête, d'où rougeur et augmentation de la température de l'oreille, de la narine et de la fosse nasale, de la joue, de la moitié de la langue, de l'hémisphère cérébral du même côté.

L'excitation du bout supérieur du cordon cervical sympathique détermine des effets inverses, c'est-à-dire : la dilatation de la pupille, la saillie du globe oculaire, l'écartement des paupières, la constriction de tous les petits vaisseaux du côté correspondant, et, par suite, la pâleur et l'abaissement de la température des diverses parties de ce côté.

Ces effets, soit de la paralysie, soit de l'excitation des fibres nerveuses sympathiques sont, d'une façon générale, moins marqués chez les animaux curarisés que chez ceux qui n'ont subi aucune intoxication préalable.

Voici le résumé d'une expérience déjà ancienne et dans laquelle plusieurs de ces phénomènes ont été observés :

Exp. II. — Le 16 janvier 1865, à 12 h. 33 m., on introduit, sous la peau d'un jeune lapin âgé de deux à trois mois, une goutte de solution concentrée de curare. Au bout de trois minutes, il y a un léger tressaillement, aussitôt disparu, et appréciable surtout dans les membres. A 12 h. 40 m., il y a un affaiblissement très-manifeste; la tête s'incline peu à peu vers la table et s'y appuie; mais l'animal la redresse : elle s'incline bientôt de nouveau, et le corps tend à se renverser sur le côté gauche. La respiration devient plus lente et plus profonde. Deux ou trois fois encore, l'animal reprend son attitude normale, mais sans pouvoir s'y maintenir. La respiration s'embarrasse de plus en plus; les expirations deviennent brusques; puis on observe des mouvements d'extension soudaine des membres, mouvements comme convulsifs, dus sans doute à l'invasion de l'asphyxie. On met alors (12 h. 45 m.) la trachée-artère à nu; on l'ouvre, et l'on pratique la respiration artificielle avec la bouche, à l'aide d'un tube de verre introduit dans la trachée. Les artères carotides mises à découvert par la même opération contiennent du sang noir; leurs pulsations sont lentes et irrégulières. On fait deux ou trois insufflations pulmonaires, et presque aussitôt les pulsations redeviennent plus fréquentes et plus régulières. Dès la troisième ou la quatrième pulsation, à la suite de ces insufflations, le sang des artères carotides a déjà repris une teinte plus rouge; après la cinquième ou sixième pulsation, il est devenu vermeil. A plusieurs reprises, en laissant le sang redevenir noir, on peut voir, dès la troisième pulsation qui suit une seule insufflation pulmonaire, le sang des carotides prendre une teinte plus rouge.

Pendant une dizaine de minutes après le début de la respiration artificielle, on observe des mouvements spontanés alternatifs de retrait et de protrusion des globes oculaires, sans déviation des cornées transparentes.

A 1 h., on isole le cordon cervical du grand sympathique du côté droit, et on le coupe à la région moyenne du cou. On examine, quelques instants après, l'état des pupilles, et il est facile de constater que la pupille du côté droit est plus rétrécie que celle du côté gauche, sans offrir toutefois le degré de resserrement qu'elle présente lorsque la section est faite chez un animal non curarisé. Cette différence persiste jusqu'à la fin de l'expérience.

Les vaisseaux de l'oreille droite paraissent être un peu plus dilatés que ceux de l'oreille gauche : ceux-ci sont très-peu injectés. Il a paru, dans la suite de l'expérience, qu'il y avait encore des alternatives spontanées de constriction et de dilatation de l'artère médiane des deux oreilles, mais à de longs intervalles.

A 1 h. 5 m., on fait un premier essai d'électrisation du bout cé-

phalique du cordon cervical sympathique du côté droit (côté de la section). On se sert d'un appareil à induction, de Gaiffe, au bisulfate de mercure, et d'un courant intermittent, de moyenne intensité. Presque immédiatement après que le courant a été établi au travers de ce segment du cordon cervical, la pupille droite commence à se dilater, puis s'élargit peu à peu, assez rapidement; mais cette dilatation de l'orifice irien est moindre que celle qui a lieu chez un animal non curarisé. L'artère médiane de l'oreille droite s'efface complètement après quelques instants de faradisation.

A partir de ce moment, on faradise le bout supérieur du grand sympathique à plusieurs reprises, et l'on obtient, chaque fois, le même résultat.

A 1 h. 15 m., on met le nerf sciatique droit à découvert; on l'électrise; on ne provoque pas la moindre contraction des muscles du membre correspondant, même avec le maximum du courant de l'appareil de Gaiffe.

On cherche à reconnaître s'il n'existe pas encore des phénomènes réflexes dans les vaisseaux de l'oreille droite (au toucher, l'oreille droite est plus chaude que la gauche). On gratte assez légèrement la peau de l'oreille droite vers sa pointe : très-peu d'instants après, les vaisseaux de l'oreille se dilatent, se remplissent de sang; il se produit un certain degré de congestion. Cette congestion se dissipe bientôt; mais on peut la faire renaître par le même moyen. La même excitation, répétée sur l'oreille gauche, ne détermine rien de semblable.

Si l'on frappe deux ou trois fois le bout de l'oreille avec le doigt (chiquenaudes), la congestion devient plus vive et se manifeste très-rapidement. Il est facile de constater que cette congestion est bien plus prononcée et plus rapide du côté droit (côté du cordon cervical coupé) que du côté gauche, où elle est, dans quelques-uns des essais, à peine appréciable.

A plusieurs reprises, après avoir ainsi provoqué la dilatation des vaisseaux de l'oreille droite, on faradise le bout céphalique du cordon cervical coupé, et chaque fois, en quelques instants, on voit l'artère médiane de l'oreille se rétrécir, puis s'effacer, et, en même temps, la congestion du reste de l'oreille diminue considérablement. D'ordinaire, quand on cesse l'électrisation, la dilatation vasculaire qui se reproduit est plus forte qu'elle ne l'était auparavant; puis, peu à peu, elle revient à son degré primitif. Dans une des expériences de percussion de l'oreille, la congestion provoquée a été si forte qu'il y a eu rupture de quelques petits vaisseaux et production d'ecchymoses circonscrites.

A deux heures, la faradisation du bout supérieur du cordon cervical du grand sympathique produit encore, avec la plus grande netteté,

les mêmes résultats, comme effets oculo-pupillaires et comme constriction des vaisseaux. On ouvre alors la cavité abdominale, en faisant une incision le long de la ligne blanche. Les intestins et l'estomac paraissent immobiles. Bientôt, au bout d'une minute environ, ils commencent à se contracter, d'abord légèrement, puis assez vivement. L'insufflation pulmonaire et l'entretien de l'oxygénation du sang ne font point cesser ces contractions. On constate alors que l'insufflation pulmonaire a une grande influence sur la coloration du sang de la veine porte. Ce sang, tout à fait brun lorsqu'on cesse la respiration artificielle, prend au contraire, sous l'influence des insufflations pulmonaires, une teinte moins foncée, teinte rougeâtre qui se rapproche assez de la teinte du sang artériel. Il en est de même du sang de la veine rénale, qui, d'ailleurs, ne semble pas aussi brun que celui de la veine porte, lorsqu'on cesse la respiration artificielle. Quant au sang de la veine cave inférieure, il ne se modifie pas notablement lorsqu'on recommence les insufflations.

Il a semblé, à deux reprises, que la faradisation du bout central du cordon cervical sympathique du côté droit provoquait un redoublement d'activité des mouvements de l'intestin et de l'estomac. D'autres essais, répétés pour contrôler cette observation, sont restés sans résultat.

A 2 heures 15 minutes, on met à nu le cœur. On galvanise les deux nerfs vagues (non coupés) au milieu du cou; il y a arrêt diastolique des mouvements du cœur. On constate, en même temps, la production de contractions énergiques de l'estomac, contractions qui se propagent aux intestins.

On peut obtenir, sur la grenouille, des résultats analogues à ceux que fournissent les expériences instituées chez les mammifères. On sait que l'ablation du ganglion du sympathique, qui représente à peu près, chez la grenouille, les ganglions du cordon cervical des mammifères, donne lieu à un resserrement considérable de la pupille de l'œil du même côté et à une dilatation très-prononcée des vaisseaux de toute la moitié correspondante de la tête : cette dilatation produit une congestion vive de la membrane muqueuse buccale, principalement sur la moitié de la langue du côté de

l'opération. Or, si l'on enlève ce ganglion sur une grenouille curarisée, on n'observe aucun effet, en général, immédiatement après l'opération; quelquefois il y a plutôt une légère dilatation de la pupille qu'une constriction; mais au bout de quelques heures, et surtout le lendemain, on constate que la pupille du côté opéré est notablement plus étroite que celle de l'autre côté; en outre, la moitié correspondante de la langue est plus ou moins congestionnée.

Le cordon cervical n'est pas la seule partie du grand sympathique qui conserve un assez haut degré d'action, chez les animaux curarisés. On peut voir que la section et l'excitation des nerfs du plexus solaire ou du plexus hypogastrique, chez un mammifère curarisé, produisent les mêmes effets, ou à peu près, que si l'animal n'avait subi aucune intoxication préalable.

On peut aussi constater que les fibres sympathiques contenues dans les nerfs mixtes, tels que les nerfs des membres, exercent encore, chez les animaux curarisés, leur action sur les fibres lisses auxquelles elles se rendent. Ainsi, si l'on coupe un nerf sciatique sur un chien, un lapin, un cobaye ou un autre mammifère, alors que l'animal est profondément curarisé et soumis à la respiration artificielle, on observe, au bout de quelques instants, que la température de l'extrémité du membre postérieur correspondant est plus élevée que celle du membre dont le nerf sciatique est resté sain. On a pu, du reste, constater les résultats de cette expérience, qui a été faite dans notre dernière séance expérimentale, sur un chien : j'ai fait remarquer, quelques minutes après la section du nerf sciatique droit, l'élé-

vation considérable de la température au niveau des orteils du membre correspondant. La pulpe des orteils était, de ce côté, très-notablement congestionnée. J'ai excisé cette pulpe sur un des orteils, assez profondément pour déterminer un écoulement de sang, en gouttes assez précipitées : l'hémorrhagie était plus abondante que celle à laquelle donnait lieu une plaie semblable faite sur l'orteil correspondant de l'autre membre postérieur du côté opposé.

J'ai électrisé ensuite le segment périphérique du nerf sciatique coupé, en faisant usage d'un courant faradique assez intense. L'écoulement de sang s'est peu à peu ralenti, puis il s'est complètement arrêté. Nous avons interrompu la faradisation. L'hémorrhagie n'a pas reparu tout de suite, mais seulement au bout de quinze à vingt secondes; les gouttes de sang, d'abord rares, sont devenues plus fréquentes ; l'écoulement avait repris sa rapidité première après une minute et demie. Une nouvelle faradisation a produit de nouveau, et de la même façon, un arrêt complet de l'hémorrhagie, qui a reparu quelques secondes après que le courant a cessé de passer par le nerf. La faradisation du bout périphérique du nerf sciatique ne déterminait du reste aucun autre effet que cet arrêt de l'hémorrhagie. Il n'y avait pas la moindre contraction des muscles de la jambe et du pied.

Cette expérience que j'ai faite un grand nombre de fois donne toujours les mêmes résultats. J'ai suspendu de même l'hémorrhagie produite par l'excision d'un orteil d'un des membres postérieurs chez des chats, des surmulots curarisés, en faradisant le segment périphérique du nerf sciatique correspondant coupé.

Chez les chats et exceptionnellement chez les chiens, la faradisation du bout périphérique du nerf sciatique coupé détermine, outre les phénomènes vaso-moteurs susdits, une sécrétion notable de sueur; les pulpes digitales du membre correspondant, comme nous l'avons dit dans les précédentes leçons, se couvrent de gouttelettes de ce liquide. Les fibres sympathiques excito-sudorales sont donc peu atteintes par le curare : cè fait peut être mis aussi hors de doute par la faradisation directe du cordon abdominal du grand sympathique.

On peut se convaincre pareillement que le curare agit moins énergiquement, chez les grenouilles, sur les fibres motrices sympathiques des nerfs sciatiques que sur les autres fibres motrices de ces nerfs. Comme pour les résultats de l'ablation du ganglion cervical du sympathique, les effets de paralysie vaso-motrice produits par la section du nerf sciatique ne se manifestent pas, chez une grenouille curarisée, aussitôt après l'opération; ils ne sont bien marqués qu'après plusieurs heures, ou le lendemain de la section. La rapidité avec laquelle se montrent ces effets est en rapport inverse avec le degré de la curarisation; ils sont beaucoup plus prompts à paraître lorsque la curarisation est légère. L'action exercée sur les vaisseaux par l'électrisation du nerf sciatique peut parfois être observée immédiatement après la curarisation; on constate alors une constriction des artérioles de la palmure interdigitale, lorsqu'on faradise le bout périphérique de ce nerf sur une grenouille curarisée : mais c'est encore le lendemain de l'opération que les résultats sont, en général, le plus accusés,

sans avoir jamais d'ailleurs le caractère si net qu'ils offrent chez les mammifères.

Les fibres qui innervent les cellules pigmentaires du tégument cutané de la grenouille et qui appartiennent vraisemblablement au système sympathique, comme semblent l'indiquer les expériences, conservent semblablement, chez les animaux curarisés, leur action sur ces cellules.

On voit donc que les fibres nerveuses du système du grand sympathique ne sont point paralysées, chez les animaux vertébrés, par les doses de curare qui suffisent à abolir complètement l'influence des nerfs moteurs de la vie animale sur les muscles à faisceaux primitifs striés. Si le raisonnement que j'ai combattu, à propos de l'action comparée du curare sur les fibres motrices et sur les fibres sensitives des nerfs du système de la vie animale, était fondé, on devrait admettre, je le répète, que la propriété physiologique des fibres motrices du sympathique est différente de celle des fibres motrices destinées aux muscles à faisceaux striés. Mais les objections que j'ai opposées au raisonnement en question trouveraient ici leur application. Ce qui fait que le curare abolit la fonction des nerfs moteurs de la vie animale et respecte, dans une certaine mesure, celle des nerfs moteurs de la vie organique, c'est, suivant moi, que ces nerfs ne se terminent pas d'une façon absolument identique, les uns et les autres, au niveau de leurs extrémités périphériques.

Les nerfs du système sympathique contiennent, il est vrai, des fibres de Remak en plus ou moins grand nombre : on pourrait, à la rigueur, arguer de la différence

entre la structure de ces fibres et celle des fibres à myéline, et y chercher la raison de l'immunité relative des nerfs dont il s'agit. Mais ces nerfs ne sont pas formés exclusivement de fibres de Remak, et, par conséquent, cette explication ne saurait être acceptée, tandis que celle que je donne vise les deux sortes de fibres, celles de Remak et celles qui ont un cylindre-axe et sont pourvues d'une gaîne de myéline. Nous sommes malheureusement forcés de rester dans les termes les plus vagues, à cause de l'imperfection de nos connaissances sur le mode de terminaison des fibres du grand sympathique dans les muscles à fibres lisses, comme aussi à cause de l'incertitude qui régne encore sur le mode de connexion intime entre les fibres des nerfs de la vie animale et la substance des faisceaux musculaires striés. En tout cas, on n'a pas encore constaté nettement, pour les fibres nerveuses motrices du grand sympathique, un mode de terminaison entièrement semblable à celui que nous connaissons, depuis les recherches de M. Rouget, pour les fibres nerveuses des nerfs moteurs destinés aux muscles à faisceaux striés : j'ajoute que, quand même on découvrirait une disposition plus ou moins analogue à celle-ci, dans les points où les fibres motrices du grand sympathique entrent en relation avec les fibres musculaires lisses, il resterait probable que le mode de connexion intime entre les fibres nerveuses et la substance propre des éléments musculaires, n'est pas absolument le même dans les faisceaux musculaires striés de la vie animale et dans les fibres musculaires lisses. C'est, je le dis encore, dans cette différence qu'il faut chercher la raison de la dissemblance des effets produits

par le curare sur le fonctionnement des nerfs moteurs du système de la vie animale, et sur celui des nerfs moteurs du système de la vie organique.

On est entraîné d'une façon presque irrésistible à adopter cette interprétation, lorsque l'on étudie l'action du curare sur certains nerfs qui se terminent par quelques-unes de leurs fibres dans des muscles à fibres lisses, et, par les autres, dans des muscles à faisceaux musculaires striés. Voyons ce que devient, par exemple, le nerf moteur oculaire commun chez un mammifère curarisé. L'expérience suivante nous renseignera à cet égard :

Exp. III (24 février 1864). — Chien adulte, vigoureux, qui a subi, le 21 décembre 1863, un arrachement complet du bout central du nerf hypoglosse du côté droit.

On introduit dans le tissu cellulaire sous-cutané, par une plaie faite àla partie externe de la cuisse gauche, trois ou quatre gouttes d'une très-forte solution de curare, à 2 h. 50 m.

A 3 h., l'animal, qui s'est fortement agité jusque-là, commence à s'affaiblir; sa voix est beaucoup moins forte. Il y a quelques petits frémissements dans les muscles des membres et du cou.

A 3 h. 5 m., la tête, qui jusque-là pouvait être facilement soulevée par l'animal, repose sur la table et ne peut plus être soutenue : cependant le regard est encore normal, et il ne semble pas y avoir de souffrances. A ce moment, les frémissements musculaires ont cessé, ou à peu près, dans les membres; mais il s'en produit de forts, dans les muscles peauciers et dans les muscles des parois thoraciques et abdominales. Il n'y a plus de véritables mouvements respiratoires. Les battements cardiaques sont forts et assez fréquents.

On met alors la trachée à nu : on y introduit et l'on y fixe un tube de verre à l'aide duquel on pratique l'insufflation pulmonaire (à l'aide de la bouche). Les battements du cœur deviennent bientôt un peu moins fréquents, tout en restant forts : ils sont réguliers. Pendant toute la durée de l'expérience, l'insufflation était ordinairement suivie, après deux ou trois battements semblables à ceux qui les avaient précédés, d'une série de cinq à six battements plus rapides, après lesquels le rhythme redevenait ce qu'il était auparavant.

Pendant plus d'un quart d'heure, c'est-à-dire jusqu'à 3 h. 25 m.,

on observe des mouvements des paupières, mouvements d'abord spontanés, pendant cinq à six minutes, puis réflexes pendant les neuf à dix autres minutes. Les mouvements réflexes ont lieu chaque fois qu'on souffle sur les yeux ou qu'on touche les poils d'une région voisine des paupières.

Les mouvements des muscles peauciers de l'abdomen avaient cessé avant ceux des paupières : ils se produisaient quelques instants après chaque insufflation.

A 3 h. 25, lorsqu'il n'y a plus de mouvements des paupières, on met à nu le nerf hypoglosse du côté gauche : on le pince; il y a un mouvement de la moitié correspondante de la langue; mais ce mouvement est très-faible. On met à découvert le nerf lingual du côté droit (côté du nerf hypoglosse arraché); il y a un très-léger mouvement de la langue la première fois qu'on le pince; il n'y a plus rien lorsqu'on répète l'essai. On recommence à exciter le nerf hypoglosse du côté gauche, en le pressant entre les mors d'une pince et en se rapprochant de plus en plus de la pointe de la langue; il ne se produit aucune contraction des muscles linguaux. On met à découvert (3 h. 40 m.) les deux nerfs sciatiques, on pince successivement l'un et l'autre; aucun mouvement des orteils. Les muscles mis à nu pour la recherche des nerfs sciatiques ont conservé leur contractilité.

On constate à ce moment que les extrémités des membres et le bout du nez offrent une chaleur assez grande à la palpation. Une incision faite sur la peau sous-digitale d'un des orteils d'un membre postérieur donne issue à un écoulement assez abondant de sang, et ce sang a une coloration moins brune que la teinte ordinaire du sang des capillaires.

La chaleur anormale des extrémités des membres, celle des narines, celle de la langue, ont persisté jusqu'à la fin de l'expérience, en diminuant toutefois progressivement; cette élévation de température contrastait avec l'abaissement de la température des parois thoraciques.

Les pupilles ont un diamètre égal à la moitié de celui des iris.

On continue les insufflations pulmonaires, et, de temps en temps, on excite les nerfs sciatiques; motricité nulle. Il n'y a pas, à aucun moment, le moindre mouvement spontané des muscles du tronc, de la tête ou des membres. On constate seulement un léger frémissement, presque continu, dans la langue, qui est tout à fait pendante.

Sécrétion abondante de salive visqueuse qui s'écoule par la commissure déclive de l'ouverture buccale. Il y a aussi une hypersécrétion, mais peu prononcée, du fluide lacrymal.

Vers 4 h. 45, on observe qu'il y a de légères modifications dans le

diamètre des pupilles suivant que les yeux sont plus ou moins éclairés; il y a même des variations de ce diamètre qui ont lieu de temps à autre sans que cette influence intervienne. On approche de l'un des yeux une allumette enflammée, et, aussitôt, il y a un mouvement progressif de rétrécissement de la pupille, mouvement très-apparent et assez étendu. On éloigne l'allumette, et la pupille revient peu à peu à ses dimensions premières. Cette expérience est répétée à plusieurs reprises et donne toujours le même résultat.

On met alors à découvert le nerf vago-sympathique gauche; on l'électrise à l'aide d'un courant faradique de moyenne intensité ; il y a aussitôt un mouvement très-rapide de dilatation de la pupille du côté gauche : l'iris s'efface presque complètement. On cesse l'électrisation; la pupille revient peu à peu à sa dimension antérieure; l'œil, qui avait subi un mouvement de propulsion lors du passage du courant, rentre dans l'orbite, et les paupières, qui s'étaient écartées, se rapprochent.

A ce moment, les nerfs sciatiques, excités par un courant faradique assez intense, ne provoquent aucun mouvement des orteils, bien que les muscles aient conservé leur irritabilité.

A 5 h., on enlève rapidement le crâne à l'aide d'un trait de scie qui emporte aussi toute la partie supérieure de l'encéphale : on soulève ensuite la partie antérieure du cerveau, et l'on coupe les nerfs optiques et les nerfs oculo-moteurs communs près des points de leur origine apparente. Les électrodes d'un appareil à courants induits et intermittents, appliqué sur le nerf oculo-moteur commun du côté gauche, déterminent aussitôt une contraction très-forte des fibres annulaires de l'iris de ce côté; la pupille se rétrécit considérablement. On la fait dilater en faradisant ensuite le nerf vago-sympathique du même côté; puis on la fait rétrécir de nouveau par la faradisation du nerf oculo-moteur commun dans le crâne : le globe oculaire n'a subi aucune déviation bien nette, sous l'influence de l'excitation faradique de ce dernier nerf. Il y a eu, pendant l'opération, une hémorrhagie extrêmement abondante. Au bout de quelques instants (une minute et demie), il n'y a plus le moindre effet, quand on électrise le nerf oculo-moteur; la faradisation du nerf vago-sympahique produit encore, au contraire, un mouvement bien marqué de dilatation.

Les dernières tentatives faites sur le nerf moteur oculaire commun ont été sans résultat, comme nous venons de le dire, par rapport à l'état de la pupille; elles n'ont pas non plus fait dévier nettement le globe oculaire autour d'un de ses axes : pourtant on a remarqué, à chaque contact des électrodes sur le nerf, un mouvement d'oscillation du globe oculaire, oscillation très-légère sans direction constante.

On voit, dans cette expérience, que le nerf oculo-moteur commun, chez un chien profondément curarisé, avait perdu toute action sur les mucles à faisceaux striés, auxquels il se rend, c'est-à-dire sur les muscles droits supérieur et inférieur, sur le muscle droit interne, sur le muscle petit oblique, sur le muscle releveur de la paupière supérieure : il avait conservé, au contraire, son influence ordinaire sur l'iris. Or le nerf oculo-moteur commun, examiné à l'aide du microscope, près de son origine apparente, est composé exclusivement, ou à peu près, de fibres pourvues de myéline, et il en est de même de la racine qu'il fournit au ganglion ophthalmique. Il paraît bien peu admissible que les fibres de cette racine soient différentes, comme constitution moléculaire, des fibres destinées aux muscles moteurs du globe oculaire. Ces deux groupes de fibres ne paraissent différer que sous le rapport de leur mode de terminaison : les unes, se terminant dans des faisceaux musculaires striés; les autres, dans des fibres musculaires lisses. Puisque le curare agit d'une façon dissemblable sur les unes et sur les autres, cette dissemblance d'action nous paraît donc avoir sa raison d'être dans la différence du mode de terminaison de ces deux groupes de fibres nerveuses.

Un autre exemple du même genre nous est fourni par l'action du curare sur le nerf pneumogastrique, ou plutôt sur la branche anastomotique que le nerf spinal donne à ce nerf.

On sait que la branche interne de bifurcation du nerf spinal ou accessoire de Willis va se jeter dans le tronc

du nerf vague et représente, pour ainsi dire, la racine motrice principale de ce dernier nerf. Ce sont des fibres émanées de cette anastomose qui constituent, comme nous l'ont appris les expériences de Cl. Bernard, les rameaux que le nerf vague envoie à la plupart des muscles du larynx. Ce sont encore des fibres provenant du spinal qui forment, ainsi que l'ont montré les expériences de Waller, les rameaux par lesquels le nerf vague agit comme nerf modérateur sur les mouvements du cœur. Ce sont enfin des fibres de la même anastomose qui, d'après les recherches de ce même physiologiste, composent en grande partie les filets moteurs que le nerf vague donne au pharynx, à l'œsophage, à l'estomac.

Or, chez un chien curarisé, on peut se convaincre facilement, en faradisant les nerfs vagues au milieu du cou, qu'ils ont perdu toute action motrice sur les muscles du larynx, sur ceux du pharynx, sur la partie de l'œsophage dont la tunique musculeuse est constituée par des faisceaux musculaires striés, tandis qu'ils ont conservé leur influence motrice sur la partie inférieure de l'œsophage, c'est-à-dire sur celle dont la tunique musculaire est formée de fibres lisses, et sur l'estomac [1].

Une expérience intéressante prouve aussi que les fibres nerveuses destinées à la tunique musculeuse de l'estomac (aussi bien celles qui proviennent du nerf vague que celles qui émanent du système sympathique) ont conservé leur action sur les éléments contractiles

1. Dans une expérience faite sur un chien curarisé, j'ai vu la faradisation des bouts thoraciques des nerfs vagues, coupés au milieu du cou, provoquer la miction.

de cette tunique. Si l'on injecte un ou deux centigrammes de chlorhydrate d'apomorphine sous la peau d'un chien curarisé et soumis à la respiration artificielle, on voit, au bout de quelques minutes, l'estomac entrer en mouvement. Des contractions énergiques s'y produisent, pendant que tous les muscles des parois abdominales restent inertes. La membrane muqueuse de l'estomac rougit fortement ; en même temps, se montre une salivation abondante. Les contractions de l'estomac se répètent à plusieurs reprises, tout à fait semblables à celles qui auraient lieu si l'animal n'était pas curarisé et si le sel d'apomorphine déterminait son effet vomitif ordinaire.

Ne voit-on pas, dans ces exemples, que la différence d'action du curare sur tels ou tels nerfs moteurs tient au mode de terminaison des fibres de ces nerfs, puisque les fibres d'un même nerf, du nerf spinal, peuvent perdre ou conserver leur action motrice, suivant qu'elles sont en connexion, à leurs extrémités terminales, avec des fibres musculaires striées ou avec des fibres musculaires lisses [1]?

1. Ces faits relatifs à l'influence du curare sur les différentes branches terminales d'un seul et même nerf (oculo-moteur commun, spinal ou accessoire de Willis) me semblent concourir à démontrer que l'action paralysante du curare, dans la première période de ses effets sur les mammifères, ne s'exerce pas sur les nerfs par l'intermédiaire des centres nerveux ; car, s'il en était ainsi, toutes les branches d'un même nerf, quel que soit leur mode de terminaison, ne devraient-elles pas être paralysées en même temps ? Il est vrai qu'on pourrait objecter que les fibres destinées à former ces diverses branches proviennent, quoique contenues dans le même tronc, de foyers centraux d'origine différents, et que les éléments de ces foyers peuvent être modifiés dans les uns, épargnés dans les autres, par le poison. Cette objection n'aurait toutefois, on peut le dire, qu'une bien faible valeur, car aucun fait connu ne nous autorise à supposer qu'une substance toxique peut paralyser certaines cellules motrices de l'isthme de l'encéphale ou de la moelle épinière et laisser intactes les autres cellules motrices contenues dans ces centres nerveux.

Les fibres nerveuses motrices dont nous venons de parler ne sont pas les seules fibres nerveuses centrifuges dont le curare respecte, jusqu'à un certain point, le fonctionnement. Les nerfs dits *nerfs d'arrêt* conservent aussi leur action dans les cas ordinaires d'intoxication curarique, c'est-à-dire lorsque la curarisation n'est poussée que jusqu'au degré où l'influence des nerfs moteurs sur les muscles à faisceaux striés est abolie.

Ainsi, dans ces conditions, la faradisation des nerfs pneumogastriques, dans la région du cou, peut encore arrêter les mouvements du cœur comme dans l'état normal. Vous connaissez tous l'expérience de E. H. Weber : lorsqu'on faradise les nerfs pneumogastriques dans la région cervicale, le cœur s'arrête pendant quelques instants ; si l'on a mis cet organe à nu, on voit qu'il s'arrête dans un état de relâchement paralytique. Je n'insiste pas sur les particularités de l'expérience; je vous les indiquerai dans une de nos réunions expérimentales, où vous pourrez tous examiner le cœur après qu'on aura ouvert la cavité thoracique. Ici, je ne puis vous montrer que le phénomène de l'arrêt des mouvements du cœur. Voici un chien faiblement curarisé et soumis à la respiration artificielle. J'introduis une aiguille-index entre deux côtes, dans la région précordiale, près du sternum. J'ai soin d'introduire l'index du côté gauche, de façon à éviter autant que possible le ventricule droit et le sillon interventriculaire. Il arrive souvent, en effet, surtout lorsque l'aiguille est implantée dans le thorax du côté gauche (mais même aussi quand

on a pris soin de l'introduire à droite du sternum), que l'on blesse un des vaisseaux superficiels du cœur, ou qu'on perfore toute l'épaisseur du ventricule droit. Dans l'un et l'autre cas, il peut se produire dans la cavité du péricarde une hémorrhagie assez abondante pour déterminer plus ou moins rapidement la mort de l'animal. C'est un accident qui est survenu dans plusieurs de nos expériences. La longue aiguille que j'ai introduite dans le thorax, de façon à en mettre l'extrémité effilée en contact avec le cœur, est munie à son extrémité libre d'une sorte de drapeau en papier qui vous permet de distinguer de loin les oscillations communiquées à l'aiguille par le cœur. Vous voyez facilement les mouvements rhythmiques de l'index qui traduit ainsi les mouvements du cœur. On a mis à nu les deux nerfs pneumogastriques au milieu du cou, et on les soulève sur une baguette de verre. Je pose les électrodes d'un appareil électrique à courants induits sur les deux nerfs. L'index, après un court moment d'affaiblissement et de ralentissement des oscillations, s'arrête complètement. J'interromps le passage du courant; après quelques instants, des mouvements de l'index reparaissent, d'abord faibles et lents; puis bientôt ils reprennent leur fréquence et leur force primitives; on constate souvent qu'avant de recouvrer leurs caractères normaux ils sont, pendant une courte période de temps, plus forts et plus fréquents qu'auparavant.

On recommence l'expérience; le cœur s'arrête de nouveau, de la même façon. Je faradise un seul nerf pneumogastrique : il y a encore arrêt du cœur, moins prolongé toutefois que lorsque les deux nerfs étaient

soumis à la faradisation. Je répète ce que je disais tout à l'heure : ce ne sont pas les fibres propres du nerf pneumogastrique qui exercent cette remarquable action sur le cœur ; ce sont les fibres anastomotiques que le nerf spinal fournit à ce nerf. Augustus Waller a fait voir, en effet, que si l'on a arraché, par le procédé de Cl. Bernard, toutes les racines du nerf spinal d'un côté, sur un chat ou sur un lapin, on ne détermine plus l'arrêt paralytique du cœur, lorsqu'on vient, au bout de quelques jours, électriser le nerf pneumogastrique correspondant, au milieu du cou, à l'aide de courants induits, saccadés. C'est une expérience que j'ai eu l'occasion de répéter plusieurs fois dans mes cours et qui donne constamment le résultat indiqué par A. Waller.

Chez les grenouilles, le curare abolit, au contraire, l'action modératrice des nerfs pneumogastriques sur le cœur, presque en même temps qu'il détruit l'influence des nerfs moteurs sur les muscles à faisceaux primitifs striés.

D'après ce que nous avons dit précédemment, il est clair qu'il doit y avoir une disposition terminale particulière pour les fibres cardiaques des nerfs vagues chez les vertébrés supérieurs, puisque le curare, bien qu'il s'agisse là de faisceaux musculaires striés, n'agit pas sur ces fibres nerveuses comme il agit sur celles des nerfs moteurs destinés aux muscles des membres, ou même comme il agit, chez la grenouille, sur les fibres des nerfs cardiaques provenant des nerfs vagues.

Les nerfs splanchniques jouent aussi, par rapport

aux mouvements vermiculaires de l'intestin, le rôle de nerfs d'arrêt. Ce fait, découvert par M. Ed. Pflüger, est facile à vérifier. M. Kölliker avait avancé que l'action modératrice de ces nerfs ne pouvait pas être mise en jeu sur les animaux curarisés. M. Bidder a constaté le contraire, et j'ai confirmé ce qu'il avait vu. J'ai consigné dans mes *Leçons sur l'appareil vaso-moteur* les résultats des études que j'ai faites sur cette influence d'*arrêt* des nerfs splanchniques, et j'ai eu soin de faire remarquer la persistance de cette influence chez les animaux curarisés.

Les nerfs vaso-dilatateurs, dont le mode d'action sur les vaisseaux peut être rapproché de celui des nerfs vagues sur le cœur ou des nerfs splanchniques sur l'intestin, ne sont point paralysés par les doses de curare qui déterminent une abolition complète de l'influence motrice des nerfs sur les muscles à faisceaux musculaires striés.

Le curare rend même de grands services pour l'étude physiologique de ces nerfs, comme d'ailleurs pour l'étude de tout ce qui concerne l'action des nerfs vaso-moteurs, en annulant les mouvements des animaux, et en supprimant ainsi l'influence que ces mouvements peuvent avoir, d'une façon directe ou indirecte, sur la circulation des parties dans lesquelles se rendent les nerfs vaso-moteurs soumis à l'expérimentation.

C'est sur des animaux curarisés que l'on peut observer facilement la dilatation des vaisseaux de la glande sous-maxillaire, lorsqu'on répète les expériences de Cl. Bernard, relatives à l'influence de la corde du

tympan sur la sécrétion et sur la circulation de cette glande. C'est dans ces conditions qu'il est facile aussi de voir la congestion que produit dans la partie antérieure de la moitié correspondante de la langue la faradisation du nerf lingual, ou plutôt de la corde du tympan unie à ce nerf, et, dans la partie postérieure, la faradisation du nerf glosso-pharyngien.

Les nerfs dits *nerfs sécréteurs* conservent aussi, chez les animaux curarisés, leur action sur les glandes qu'ils innervent. Je vous ai déjà montré, dans une de nos séances d'expérimentation, que la faradisation de la corde du tympan unie au nerf lingual, chez un chien curarisé, provoque un abondant écoulement de salive, par le canal de Wharton. Je crois avoir, l'un des premiers, observé cette persistance de l'action sécrétoire de la corde du tympan dans ces conditions. C'est sur des animaux curarisés que j'ai constaté l'excitation sécrétoire produite dans la glande sous-maxillaire et dans la glande parotide par la faradisation de la caisse du tympan. De même, on peut, sur les chats curarisés, déterminer une production bien visible de sueur sur les pulpes digitales d'un membre postérieur, en faradisant le bout périphérique du nerf sciatique correspondant.

L'excitation faradique du cordon cervical du grand sympathique détermine chez le chien, pendant la curarisation, comme dans l'état normal, une exagération passagère de la sécrétion de la glande sous-maxillaire. J'ai constaté que les fibres de ce cordon qui possèdent cette action passent par le ganglion cervical supérieur. Il suffit en effet de sectionner les nerfs qui partent de ce

ganglion, pour annuler les effets de la faradisation du cordon cervical sympathique sur la sécrétion de la glande sous-maxillaire.

On voit donc que les nerfs sympathiques, les nerfs d'arrêt, les nerfs vaso-dilatateurs, les nerfs sécréteurs, conservent encore leur action physiologique chez les animaux curarisés, alors que les nerfs moteurs qui se distribuent aux muscles à faisceaux striés sont complètement paralysés et ne provoquent plus la moindre contraction musculaire, même quand ils sont soumis aux excitations les plus violentes.

Cette immunité est-elle absolue ou seulement relative?

Pour ce qui concerne l'action d'arrêt des nerfs vagues sur le cœur, on peut affirmer que, sous l'influence d'une dose élevée de curare, elle cesse absolument de pouvoir s'exercer. Nous avons vu que, chez la grenouille, cette action est abolie, même dans le cas de la dose toxique ordinaire de curare. Chez les mammifères, la quantité du poison nécessaire pour anéantir cette action est notablement plus considérable que celle qui suffit pour annuler la motricité des nerfs moteurs appartenant au système nerveux de la vie animale. Du reste, on peut constater que, même lorsqu'on fait usage des doses toxiques ordinaires de curare, l'action des filets cardiaques des nerfs vagues subit un certain degré d'affaiblissement. En effet, il est rare que, chez un chien complètement curarisé, on puisse arrêter les mouvements du cœur, pendant quelques secondes, par la faradisation d'un seul nerf vague, faite dans la région du cou, comme on y parvient facilement chez un animal non curarisé. Le plus souvent,

la faradisation d'un seul nerf vague ne produit alors qu'un ralentissement plus ou moins marqué des mouvements cardiaques : l'arrêt de ces mouvements n'a lieu, dans ces conditions, que lorsque le chien est faiblement curarisé.

Quand la quanlité de curare absorbée par l'animal dépasse un peu la dose toxique ordinaire, les nerfs vagues perdent toute action sur le cœur. On peut naturellement, suivant les doses, observer tous les degrés de transition, depuis le cas où la faradisation des deux pneumogastriques arrête nettement le cœur pendant quelques instants, en relâchement paralytique [1], jusqu'au cas où l'excitation faradique de ces nerfs, même à l'aide des courants les plus intenses, ne produit pas le plus faible ralentissement des mouvements de cet organe. Dans les degrés intermédiaires, il y a un ralentissement et un affaiblissement momentanés, plus ou moins marqués, des battements de cœur.

Cette action du curare sur les filets cardiaques venant des nerfs accessoires de Willis, par l'intermédiaire des nerfs vagues, est importante à connaître pour le physiologiste. Un grand nombre d'expériences se font maintenant sur des animaux immobilisés par le curare; on étudie même, dans ces conditions, l'influence du système nerveux sur le cœur; il est donc nécessaire de bien connaître les modifications que ce poison peut faire subir aux nerfs qui établissent les principales communications entre le myélencéphale et l'organe central de la circulation.

1. Même dans ce cas, l'arrêt du cœur m'a paru avoir une durée moindre que chez un animal non curarisé.

Lorsque les nerfs vagues ont perdu, chez un mammifère curarisé, sur un chien, par exemple, leur action modératrice sur le cœur, on peut constater que les fibres contenues dans ces nerfs et qui produisent, lorsqu'elles sont excitées, une accélération des mouvements cardiaques, ont conservé leur pouvoir. Si l'on faradise alors, en effet, les nerfs vagues, on détermine, au lieu d'un ralentissement des battements de cœur, un certain degré d'accélération des battements[1] : ce fait avait déjà été signalé en 1860 par MM. Wundt et Schelske[2].

L'action paralysante exercée par le curare sur les filets cardiaques des nerfs accessoires de Willis se produit-elle par le même mécanisme que celle qu'exerce ce

1. J'ai cherché si l'accélération des mouvements du cœur, provoquée par l'excitation faradique un peu prolongée des bouts thoraciques des nerfs vagues coupés au milieu du cou, n'avait pas pour cause une action réflexe. On pouvait, en effet, se demander si les fibres du nerf vague qui paraissent exercer une influence accélératrice sur le cœur ne sont pas des fibres sensitives à trajet récurrent, allant gagner la moelle épinière, par l'intermédiaire des ganglions cardiaques et des filets nerveux cardiaques émanés du ganglion cervical inférieur et du ganglion thoracique supérieur. S'il en était ainsi, l'excitation faradique de ces fibres pourrait déterminer une action vaso-constrictive généralisée et, comme conséquences, une accélération des mouvements cardiaques et une élévation de la pression intra-artérielle. Les résultats que j'ai obtenus en cherchant à vérifier cette hypothèse ne me permettent pas de la considérer comme tout à fait fondée. Bien que la faradisation des bouts cardiaques des nerfs vagues, chez un chien curarisé, produise un certain degré d'élévation de pression en même temps que l'accélération des mouvements du cœur, je ne puis m'empêcher de conserver des doutes sur la légitimité de la supposition dont il s'agit, surtout lorsque je considère que, dans certaines expériences, la faradisation du bout cardiaque d'un pneumogastrique, le nerf du côté opposé étant intact, ne provoquait pas une dilatation bien appréciable de la pupille qui correspond à ce dernier nerf. Si la faradisation de ce segment nerveux avait produit la moindre douleur, la moindre action excito-motrice médullaire, la pupille se serait évidemment dilatée, comme elle le faisait dès qu'on transportait les électrodes sur les tissus mis à nu par la plaie faite au cou.

2. Wundt et Schelske, *L'action du curare sur les nerfs et les muscles* (*Verhandl. d. natur. med. Vereins zu Heidelberg*, t. II, 1re partie, p. 12; 1860 ; — anal. in *Schmidt's Jahrbücher*, t. CVII, p. 10, et in *Arch. des sc. physiques et naturelles de Genève;* janvier 1861).

poison sur les nerfs destinés aux muscles des membres, du tronc, de la face, etc. ? Bien que nous manquions des éléments nécessaires pour pouvoir répondre avec assurance à cette question, cependant je suis disposé à croire que le mécanisme doit être analogue, dans ces deux cas. Ce doit être aussi sur les extrémités périphériques des fibres nerveuses fréno-cardiaques que le curare agit. Mais où se terminent ces extrémités périphériques? Est-ce dans les ganglions pariétaux du cœur? Est-ce dans les faisceaux musculaires même de cet organe? Nous n'en savons absolument rien ; et il serait pour le moins téméraire d'alléguer cette similitude d'action du curare sur les filets cardiaques des nerfs vagues et sur les nerfs moteurs des membres, pour en inférer que ces filets cardiaques vont se terminer dans les faisceaux musculaires eux-mêmes du cœur.

Les rameaux fournis par les nerfs vagues à la tunique musculaire de la partie inférieure de l'œsophage et à celle de l'estomac résistent certainement plus à l'action du curare que les filets cardiaques de ces mêmes nerfs. Il en est de même des fibres centrifuges, appartenant au système nerveux du grand sympathique. Il faut des quantités considérables de curare pour abolir l'action physiologique de ces fibres nerveuses. J'ai cité dans la précédente leçon une expérience (Exp. V) dans laquelle on voit que la faradisation du bout supérieur du nerf vago-sympathique produisait encore la dilatation de la pupille et la protraction de l'œil du côté correspondant, chez un chien dans la veine crurale duquel on avait injecté, en plusieurs fois, dans l'espace d'une heure et quelques minutes, *trente-six centigrammes* de

curare, en solution aqueuse. Et cependant il avait suffi de la première injection, qui avait introduit trois centigrammes de curare dans la circulation, pour anéantir l'action des nerfs sciatiques sur les muscles correspondants.

J'ai mentionné dans mes *Leçons sur l'appareil vaso-moteur* une autre expérience dans laquelle on avait injecté par l'artère carotide, vers la tête, vingt centigrammes de curare en solution dans quatre-vingts grammes d'eau; l'injection avait été faite en quatre fois [1], et dans l'espace d'une demi-heure environ. Or, dix minutes après l'injection de la dernière dose de curare, la faradisation du bout supérieur d'un des nerfs vago-sympathiques faisait resserrer les vaisseaux de la face inférieure de la langue du côté correspondant, et la faradisation du bout périphérique du nerf lingual du même côté provoquait la dilatation de ces vaisseaux. En électrisant soit le bout supérieur du nerf vago-sympathique, soit le filet nerveux qui se sépare du nerf lingual pour se rendre à la glande sous-maxillaire, on déterminait une légère exagération de la sécrétion de cette glande. Enfin, la faradisation de la partie supérieure du nerf vago-sympathique produisait les effets oculo-pupillaires auxquels elle donne lieu chez les animaux non empoisonnés.

Les fibres nerveuses sympathiques conservent donc leur action physiologique, même lorsque de fortes doses de curare ont été introduites dans le sang. Je résume mes expériences sur ce point, en disant que je n'ai pas

1. La première injection était composée de 0 gr. 05 de curare en solution dans 20 grammes d'eau. Quelques instants après cette injection, la respiration spontanée avait cessé, et l'on avait commencé la respiration artificielle.

pu abolir cette action, chez des chiens, en pratiquant des injections de solution de curare soit dans une des veines crurales vers le cœur, soit dans une des artères carotides vers la tête. Je n'ai pas réussi davantage à paralyser, par des injections de ce genre, les fibres sympathiques et les fibres de la corde du tympan qui innervent la glande sous-maxillaire, les vaisseaux de cette glande et ceux de la langue.

Mais cette résistance des fibres nerveuses destinées à des muscles à fibres lisses ou à des glandes n'est pas absolue. Cl. Bernard a pu déterminer une paralysie complète des fibres vaso-motrices et sécrétoires de la corde du tympan, en faisant l'injection de la solution de curare dans l'artère propre de la glande sous-maxillaire. J'ai observé des résultats du même genre et je citerai, comme exemples, quelques expériences :

Exp. IV. — Chien d'assez forte taille, curarisé et soumis à la respiration artificielle.

On met à découvert la glande sous-maxillaire du côté gauche ainsi que les vaisseaux de cette glande. On lie la carotide et ses branches au-dessus du point d'où part l'artériole principale destinée à la glande. On introduit et l'on fixe un tube métallique dans le canal de Wharton du même côté; puis on lie et l'on coupe le nerf lingual correspondant au-dessus du point d'où se détache le filet nerveux qui se rend à la glande sous-maxillaire. La faradisation de ce filet provoque l'issue de la salive qui coule par le tube, goutte à goutte, assez rapidement (courant d'intensité assez grande).

On comprime alors la carotide à une certaine distance en arrière (au-dessous) des ligatures; on fait pénétrer très-obliquement dans l'artère, au-dessus du point comprimé, la canule d'une seringue à injection, d'une contenance de cinq centimètres cubes, et l'on injecte dix centigrammes de curare en solution dans cinq grammes d'eau (solution filtrée). L'injection est donc poussée vers la glande. Le curare employé est très-actif.

Deux minutes tout au plus après cette injection, on faradise de nouveau le bout périphérique du nerf lingual, près du lieu de la

section, c'est-à-dire dans le point où il contient encore les fibres de la corde du tympan qui vont constituer le nerf sous-maxillo-sécréteur. Une minuscule gouttelette de salive apparait à l'extrémité libre du tube métallique fixé dans le canal de Wharton; mais elle ne s'accroî pas, bien que l'on continue la faradisation et qu'on augmente la force du courant. On répète deux fois l'excitation faradique : même résultat.

On injecte alors vingt-cinq centimètres cubes d'eau en cinq fois, presque coup sur coup, dans la carotide, vers la glande sous-maxillaire. Après les deux premières injections, on a cherché, à l'aide de la faradisation, si le filet nerveux sécréteur partant du nerf lingual a repris son action sur la glande. Une goutte s'est formée à l'extrémité du tube métallique, un peu plus grosse qu'auparavant, mais rien de plus; il en a été de même dans un nouvel essai fait après la dernière injection.

Quatre ou cinq minutes plus tard, on injecte dans la carotide, de la même façon, un centigramme de nitrate de pilocarpine en solution dans cinq grammes d'eau. Quelques instants après cette injection (plus tardivement que lorsqu'une expérience de ce genre est faite dans les conditions ordinaires), des gouttes de salive apparaissent à l'extrémité du tube métallique et s'en détachent successivement et lentement (2 ou 3 par minute). La faradisation du lingual uni à la corde tympanique active un peu l'écoulement.

Injection d'un centigramme de nitrate de pilocarpine directement dans la glande elle-même mise à nu, au moyen de la seringue de Pravaz : le sel de pilocarpine est dissous dans un demi-centimètre cube d'eau. Quelques moments après l'injection, l'écoulement salivaire devient moins lent et, au bout de dix minutes, il est manifestement plus rapide.

Cette expérience montre, comme celles de Cl. Bernard, que les extrémités terminales des fibres nerveuses excito-sécrétoires de la corde du tympan peuvent être paralysées par le curare, lorsqu'elles sont mises en contact avec une quantité considérable de ce poison. Mais on voit à quel degré la résistance de ces extrémités nerveuses à l'action du curare l'emporte sur celle des extrémités des nerfs moteurs de la vie animale.

Je crois devoir faire remarquer, en passant, que, dans

cette expérience, des injections successives d'eau au travers de la glande, semblaient avoir affaibli l'action paralysante exercée par le curare sur la fonction sécrétoire de cet organe, et que l'injection de pilocarpine dans la glande, tant par les artères que directement, avait rétabli la sécrétion sous-maxillaire, comme dans les cas de paralysie sécrétoire, produite par l'atrophie.

Dans l'expérience suivante, on a examiné l'action du curare non seulement sur les nerfs sécréteurs, mais encore sur les nerfs vaso-dilatateurs et sur les nerfs sympathiques irido-moteurs.

Exp. V. — Chienne d'assez petite taille, curarisée. Respiration artificielle. Tube métallique fixé dans le canal de Wharton du côté gauche. Nerf lingual gauche pris sur un fil, non coupé.

On met à découvert l'artère carotide gauche ; on lie l'artère linguale et l'artère carotide au-dessus de cette artère et de l'artère de la glande sous-maxillaire.

On lie et l'on coupe le nerf lingual au-dessus du filet sécréteur, et l'on s'assure que la faradisation de ce nerf fait sécréter abondamment la glande.

On injecte ensuite par l'artère carotide, vers la tête, 0 gr. 08 de curare très actif en solution filtrée dans 1 gr. 20 d'eau. L'injection est faite à l'aide d'une seringue de Pravaz ordinaire, dont la canule est introduite très obliquement à travers la paroi de la carotide, en arrière du point où naît l'artère de la glande. On a placé, avant de pratiquer l'injection, une serre-fine sur la carotide au-dessous de l'endroit où a été faite la ponction de la paroi du vaisseau ; cette serre-fine est enlevée dès que l'injection est terminée.

Au bout de quatre à cinq minutes, on faradise, avec un courant de moyenne intensité, le bout périphérique du lingual uni au nerf sécréteur. Deux gouttes de salive se forment et s'écoulent péniblement, dans l'espace d'une minute environ.

On met à découvert le nerf vague du côté gauche au milieu du cou ; on le lie et on le coupe. La faradisation du bout supérieur de ce nerf ne produit pas plus d'effet que celle du filet sécréteur venant du nerf lingual, mais elle en produit autant.

On injecte de nouveau 0 gr. 08 de curare par la carotide, de la

même façon que la première fois, et l'on pratique, sans désemparer, une troisième injection (même quantité de curare).

Les mouvements du cœur deviennent, bientôt après, si faibles qu'il est impossible de les sentir au travers de la paroi thoracique et que le pouls est presque imperceptible.

Faradisation énergique du filet sécréteur, émané du nerf lingual gauche. Aucune gouttelette de salive n'apparaît au bout de la canule. Il en est de même lorsqu'on faradise le bout supérieur du nerf vago-sympathique gauche. Pas de dilatation de la pupille correspondante.

L'électrisation du bout périphérique du nerf lingual n'exerce aucun effet vaso-dilatateur sur la langue. La moitié gauche de la langue est relativement pâle, un peu cyanosée ; le sang des veines superficielles de la face inférieure de cette moitié de l'organe est noir, tandis qu'il est rougeâtre dans les veines correspondantes de l'autre moitié (la teinte de la moitié gauche de la langue est évidemment le résultat de la ligature de l'artère linguale de ce côté).

Injection de 0 gr. 01 de nitrate de pilocarpine (en solution dans 2 grammes d'eau) dans l'artère carotide, vers la glande sous-maxillaire. Au bout de quelques instants, une gouttelette de salive apparaît au bout du tube fixé dans la canal de Wharton ; elle est suivie de plusieurs autres qui se forment et tombent successivement. L'écoulement salivaire est d'ailleurs bien plus lent qu'il ne l'est, dans les conditions ordinaires de curarisation, sous l'influence d'une injection de nitrate de pilocarpine sous la peau. La faradisation du nerf sécréteur émané du nerf lingual et celle du bout supérieur du nerf vago-sympathique accélèrent un peu l'écoulement de la salive, mais dans de faibles proportions.

On injecte 5 grammes d'eau dans la carotide, vers la glande. L'écoulement de la salive n'est pas visiblement activé; la faradisation soit du filet sécréteur provenant de la corde du tympan, soit du bout supérieur du nerf vago-sympathique, n'a pas plus d'action excito-sécrétoire qu'auparavant. Il y a eu un peu moins de pâleur de la face inférieure de la moitié gauche de la langue après la faradisation du filet sécréteur émané du lingual (provenant en réalité de la corde du tympan); mais le sang des veines de cette région de la langue est toujours noirâtre. La faible coloration rosée, observée à la suite de cette faradisation, n'est-elle pas due à l'entrée du sang des capillaires de la moitié droite de la langue dans ceux de la moitié gauche?

On met à découvert le nerf vago-sympathique du côté droit, on le coupe et l'on faradise son bout thoracique. Aucun effet sur le cœur : il en est de même lorsqu'on soumet à une faradisation simultanée

les bouts thoraciques des deux nerfs vagues même en employant le maximum du courant.

La faradisation du bout céphalique du nerf vago-sympathique droit détermine du même côté un peu de dilatation de la pupille et une légère saillie du globe oculaire avec écartement des paupières. La faradisation du bout céphalique du nerf vago-sympathique du côté gauche, répétée à ce moment, ne produit aucun de ces effets.

On arrête les mouvements du cœur en le faradisant directement au moyen d'un excitateur introduit dans le thorax jusqu'au contact d'un des ventricules et d'un autre excitateur placé sur la peau de l'abdomen.

La ligature de l'artère linguale, pratiquée sur ce chien avant les injections de curare dans la carotide, avait suspendu la circulation dans la moitié correspondante de la langue ; aussi ne pouvait-on pas attacher une grande importance aux résultats négatifs constatés, lorsque l'on avait cherché à faire dilater les vaisseaux de cette moitié de l'organe, en faradisant le bout phériphérique du nerf lingual correspondant. Il m'a paru nécessaire de faire des expériences spécialement destinées à l'étude de l'action des injections locales de curare sur le fonctionnement des nerfs vaso-dilatateurs. L'expérience suivante montre les résultats qu'on obtient dans ces conditions :

Exp. VI. — Chienne d'assez grande taille, curarisée. Respiration artificielle.

On met à nu l'artère carotide droite jusqu'au-dessus du point d'origine de l'artère linguale. Ligature de la carotide au-dessus de ce point. On place ensuite une serre-fine à forte pression sur cette même artère, à 0 m. 01 en arrière du point d'origine de l'artère linguale ; puis on injecte dans la carotide, entre la ligature et la serre-fine, 0 gr. 08 de curare très actif en solution dans 5 grammes d'eau. La solution a été filtrée. L'injection a été faite à l'aide d'une canule de seringue de Pravaz, introduite obliquement au travers de la paroi artérielle, en arrière de l'origine de l'artère linguale. L'injection passe complètement ou à peu près dans l'artère linguale. On enlève ensuite la serre-fine, pour permettre au sang de la carotide de rentrer dans l'artère de la langue.

Un instant après l'injection, on met à découvert le nerf lingual droit, on le lie et on le coupe. On examine la langue : la moitié droite est plus pâle que la moitié gauche ; elle est même un peu cyanosée. La moitié gauche est légèrement congestionnée.

Au bout de quelques minutes, quelques petites plaques rouges apparaissent sur le fond cyanosé pâle de la moitié droite (face inférieure) de la langue. On faradise, à l'aide d'un courant assez fort (0,08 d'écartement entre le point où la bobine au fil induit recouvre entièrement la bobine au fil inducteur et le point marquant la fin du trajet de la première bobine sur la coulisse), le bout périphérique du nerf lingual droit. Aucun effet vaso-dilatateur. On réitère plusieurs fois, en augmentant la force du courant jusqu'à lui faire atteindre le maximum. Aucun effet manifeste. La teinte rougeâtre qui n'existait que par plaques sur la moitié droite de la face inférieure de la langue s'est étendue peu à peu à toute cette moitié de l'organe, mais sans que la faradisation du nerf ait paru exercer une influence sur ce phénomène.

On met alors à nu le nerf lingual gauche; puis, après l'avoir lié et coupé, on faradise son bout périphérique. Il n'y a pas la moindre modification reconnaissable de la teinte rouge de la moitié correspondante de la langue.

En un mot, il n'y a pas d'action vaso-dilatatrice exercée par les nerfs linguaux sur la langue.

Le curare, dans cette expérience, a paralysé les nerfs vaso-dilatateurs des deux côtés de la langue ; il est probable que le poison a passé des capillaires de la moitié droite dans ceux du côté gauche. La raison de la différence des effets du curare sur les nerfs vaso-dilatateurs de la langue, suivant qu'il est absorbé dans le tissu cellulaire sous-cutané ou injecté dans les veines, ou bien qu'il est introduit directement dans l'artère linguale, consiste dans l'énorme quantité relative de poison avec laquelle sont mises en contact les extrémités périphériques de ces nerfs, dans le dernier cas.

Il n'y a donc aucun doute sur ce point : comme je le disais tout à l'heure, la résistance des extrémités des

diverses fibres nerveuses centrifuges de la vie organique à l'influence paralysante du curare n'est pas absolue. Il ne doit donc pas y avoir une différence essentielle, fondamentale, entre ces fibres et celles de la vie animale, sous le rapport de leur mode de connexion avec les éléments anatomiques dont elles sont chargées, les unes ou les autres, de stimuler l'activité.

SEPTIÈME LEÇON

DU CURARE (*Suite*)

Le curare laisse intact le fonctionnement des centres nerveux. — Examen des fonctions du cerveau proprement dit, de l'isthme de l'encéphale, du bulbe rachidien et de la moelle épinière, chez les animaux curarisés. — Au début de la curarisation, il paraît y avoir un peu d'exaltation de l'excitabilité et même de l'activité tonique des centres nerveux. — Preuves de la persistance de la réflectivité des centres nerveux. — Mouvements réflexes des membres préservés de l'action du poison. — Mouvements réflexes de l'iris chez les animaux curarisés. — Actions vaso-motrices réflexes ; mouvements réflexes de l'estomac, de l'intestin, de la vessie, dans les mêmes conditions. — Phénomènes d'excitation réflexe des sécrétions (salive, sueur, etc., chez les animaux curarisés). — Persistance de la plupart des mouvements rhythmiques pendant la curarisation. — Action du curare sur le cœur sanguin. — Action de ce poison sur les cœurs lymphatiques. — Influence du curare sur la température des vertébrés supérieurs. — Influence sur la nutrition intime : modifications de l'urine chez les animaux curarisés ; glycosurie, oxalurie. — L'urine de ces animaux contient du curare ou les principes actifs de ce poison. — Développement des embryons de batraciens malgré la curarisation.

J'ai déjà eu l'occasion de dire quelques mots de l'action du curare sur les centres nerveux céphalo-rachidiens. Il est nécessaire d'étudier cette action d'une façon plus détaillée, afin de mettre en pleine lumière des points que j'ai été forcé de laisser dans l'ombre.

Examinons d'abord les centres nerveux intra-crâniens. Le curare agit-il sur l'encéphale des animaux ver-

térébrés? Je crois qu'il laisse intactes, ou à peu près, les aptitudes fonctionnelles des hémisphères cérébraux, au moins au début et pendant toute la première période de son action. Il est certain que les mammifères, pendant que la paralysie curarique envahit les diverses parties de leur corps, paraissent avoir conservé leur intelligence, leurs sentiments affectifs et même leur volonté, tout impuissante qu'elle soit. C'est là une remarque qui a été faite par tous les expérimentateurs. Cl. Bernard, dans ses *Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses*, note que, « chez les chiens simplement paralysés des membres, les yeux se tournent encore vers la « personne qui les appelle. Ils exécutent alors des tentatives de mouvement qui apparaissent, chez ces animaux « incomplètement empoisonnés, non comme des convulsions, mais comme des mouvements volontaires. Ce qui « suppose une conservation plus ou moins complète du « sentiment (p. 342). » On voit des chiens, chez lesquels les membres ne peuvent plus répondre aux incitations de la volonté, remuer encore la queue lorsqu'on les flatte de la voix ou par des caresses.

Si l'on pouvait répéter sur les chiens les expériences que l'on fait sur les grenouilles, c'est-à-dire empoisonner ces mammifères avec du curare, après ligature préalable de la partie terminale de l'aorte ou de l'artère iliaque primitive d'un côté, de telle sorte que le membre ou les membres préservés pussent encore se mouvoir sous l'influence des excitations provenant de la moelle épinière, on serait à même d'acquérir des données assez précises sur la durée de la persistance des mouvements volontaires chez les animaux curarisés. Malheureusement pour le

succès de ces recherches, l'interception du cours du sang artériel dans les membres postérieurs d'un chien y détermine avec rapidité l'affaiblissement, puis l'abolition de toute motilité volontaire ou réflexe.

Nous sommes donc forcés de nous en tenir aux expériences faites sur les grenouilles, parce que, chez ces animaux, l'abolition des mouvements volontaires ou réflexes, par le seul fait de la ligature des artères, ne se produit qu'au bout d'un temps assez long dans les parties ainsi privées de toute irrigation sanguine artérielle. Nous avons déjà étudié, dans les précédentes leçons, l'action du curare sur des grenouilles chez lesquelles on avait lié fortement, soit tout le corps à l'exception des nerfs lombo-cruraux, soit toute une cuisse à l'exception du nerf sciatique. Je vous montre de nouveau des animaux opérés de cette façon et laissés tout à fait libres. L'opération a été faite avec un grand soin, puis on a introduit une faible quantité de solution de curare sous la peau d'un des avant-bras. Toutes les parties du corps dans lesquelles la circulation s'effectue sont maintenant paralysées par le poison. Vous voyez que la grenouille qui a tout le tronc lié, à l'exception des nerfs lombo-cruraux, vient de sauter spontanément deux fois de suite. L'autre grenouille, chez laquelle on a coupé toute la cuisse, le nerf sciatique excepté, après qu'on a eu lié très-fortement cette partie du membre, à l'exception de ce nerf, au-dessus du lieu de la section, exécutera certainement, à un moment ou à un autre, des mouvements spontanés. La faculté de mouvoir spontanément les parties préservées de l'action du curare persiste longtemps, dans ces conditions, chez la grenouille;

la durée de cette persistance varie beaucoup toutefois suivant l'état dans lequel se trouvait l'animal avant l'expérience, et suivant que les opérations préalables ont été plus ou moins bien faites.

La motilité spontanée disparaît avant la motilité réflexe dans les membres ainsi préservés. Il ne me paraît guère admissible que cela tienne à une action paralysante directe, exercée par le curare sur les hémisphères cérébraux. Il est plus probable que la véritable cause est l'affaiblissement progressif de l'influence des nerfs moteurs sur les muscles, par suite de la cessation de l'irrigation sanguine artérielle : un moment arrive vraisemblablement où la volonté est impuissante à mettre en jeu la contractilité de ces muscles par l'intermédiaire de la moelle épinière et des nerfs moteurs, tandis que les excitations de la moelle épinière, provoquées par des irritations des nerfs sensitifs, sont encore assez énergiques pour vaincre la résistance que l'interruption de la circulation a créée peu à peu, au point de rencontre des extrémités des fibres nerveuses motrices et de la substance propre des faisceaux musculaires primitifs.

Je n'ai parlé jusqu'ici que des hémisphères cérébraux et de leurs fonctions; mais vous savez que l'encéphale comprend d'autres parties dont la plupart sont excitables et remplissent des rôles plus ou moins importants par rapport à la sensibilité, au mouvement et à la généralisation des actions réflexes : ces parties forment par leur ensemble ce que Cruveilhier a appelé l'*isthme de l'encéphale*. Ce que je vais dire de la moelle épinière et du bulbe rachidien s'applique entiè-

rement aux parties excitables de l'isthme de l'encéphale.

Nous avons vu que le curare ne produit pas un effet paralysant, très-reconnaissable, sur les régions excitables des centres nerveux. Bien au contraire : il détermine un certain degré d'excitation de ces parties, ou d'exaltation de leur excitabilité[1]. C'est à cette action du curare qu'il faut rapporter, sans doute, du moins en grande partie, les légères secousses spasmodiques que l'on constate chez les mammifères, au début des manifestations de l'empoisonnement. On pourrait, il est vrai, les considérer comme des effets de l'asphyxie qui commence alors, par suite de l'affaiblissement des mouvements respiratoires. L'influence de l'asphyxie ne saurait être contestée. On voit effectivement, chez les animaux curarisés que l'on soumet à la respiration artificielle, des mouvements spasmodiques s'effectuer dans les muscles des membres, du tronc, surtout dans les peauciers thoraco-abdominaux, chaque fois que l'on cesse pendant quelques instants les insufflations pulmonaires, alors que la curarisation n'est pas encore très-profonde. Mais l'asphyxie n'agit pas seule pour produire les mouvements spasmodiques qui ne font presque jamais défaut au moment où commence l'intoxication curarique. Ce qui le prouve, c'est que ces mouvements spasmodiques (secousses irrégulières des muscles de diverses parties du corps, avec ou sans déplacement des parties que ces muscles sont destinés à mouvoir)

1. Cette particularité de l'action du curare a été aussi indiquée d'une façon bien nette par de Bezold, *Recherches sur l'action du poison des flèches américain sur le système nerveux* (*Archives* de Reichert et Du Bois-Reymond, 1860, 2e mémoire, p. 387 et suiv.).

se manifestent dans des conditions où, d'ordinaire, l'asphyxie ne détermine pas de convulsions. Ainsi, chez les animaux chloralisés, on voit parfois la respiration spontanée s'arrêter brusquement, tandis que le cœur continue à battre : la mort définitive a lieu au bout de quelques instants si l'on ne ranime pas les mouvements respiratoires, soit par la faradisation énergique du tronc, soit en pratiquant la respiration artificielle par des pressions rhythmées du thorax. L'asphyxie qui se produit ainsi ne provoque pas de spasmes musculaires. Si l'animal meurt, la mort n'est précédé d'aucun mouvement convulsif, ce qui s'explique bien d'ailleurs, par l'affaiblissement, la paralysie même de la réflectivité médullaire, que détermine l'hydrate de chloral. Eh bien! si l'on curarise un chien chloralisé, on observe à un certain moment des spasmes musculaires qui indiqueront l'invasion des accidents toxiques du curare. Il en sera encore ainsi, chez un animal non chloralisé, dans le cas où, pour empêcher les effets de l'asphyxie, l'on aura établi chez l'animal la respiration artificielle, presque aussitôt après l'injection de la solution de curare dans le tissu cellulaire sous-cutané. Malgré la respiration artificielle, on verra ces spasmes musculaires se produire dans la période du début de l'intoxication curarique. Ces spasmes musculaires sont assez faibles, parce que le curare a déjà agi entre les extrémités des fibres nerveuses motrices et la substance propre des faisceaux musculaires primitifs; ils durent en général peu de temps, parce que cette action du curare, par sa marche rapide, les rend bientôt impossibles.

On peut d'ailleurs citer d'autres faits qui prouvent que

les parties excitables des centres nerveux sont quelque peu stimulées par la curarisation.

D'abord, les pupilles subissent un certain degré de dilatation chez les mammifères curarisés, et l'on est en droit, jusqu'à un certain point, de considérer cette dilatation pupillaire comme l'effet d'une excitation du centre cilio-spinal.

D'autre part, on constate chez les mammifères curarisés un peu d'exagération des sécrétions, de celle de la salive et de celle des larmes, entre autres. Cl. Bernard, qui a signalé cette exagération, a montré par une expérience concluante qu'il s'agit là d'un phénomène produit par l'excitation des centres nerveux présidant à ces sécrétions. J'ai répété devant vous cette expérience : je vous rappelle en quoi elle consiste. On coupe, d'un côté, le nerf lingual uni à la corde du tympan, sur un chien que l'on soumet ensuite à la curarisation ; on a aussi préalablement introduit et fixé un tube dans le canal de Wharton des deux côtés. Lorsque l'intoxication commence, et même pendant un certain temps après qu'elle est devenue complète, on constate qu'il se fait, par le canal de Wharton, du côté où la corde du tympan est intacte, un écoulement salivaire plus considérable que dans l'état normal ; tandis qu'il ne s'écoule parfois pas une goutte de salive par le canal de Wharton, du côté où la corde du tympan a été sectionnée en même temps que le nerf lingual.

Cette période d'excitation des centres nerveux, due à l'action du curare, ne persiste pas. Bientôt s'établit une sorte d'état d'indifférence fonctionnelle, d'où ces centres ne sortent que sous l'influence des excitations expérimentales.

Nous avons vu que, lorsque l'intoxication n'est pas absolument complète, on observe des mouvements réflexes de certaines parties dont les muscles à faisceaux primitifs striés sont animés par des nerfs qui n'ont pas encore perdu leur action. C'est ainsi que l'on peut provoquer des contractions des muscles peauciers par des excitations portant sur diverses parties du corps; c'est ainsi encore que l'on voit se produire des mouvements de clignement des paupières, quand on touche la surface de la cornée transparente, ou qu'on souffle sur cette surface, ou qu'on soumet à un contact léger soit la peau des paupières, soit celle des régions voisines, ou enfin même lorsqu'on approche rapidement un corps étranger des yeux, comme pour les menacer : au bout d'un temps variable, on ne peut plus provoquer ces différents mouvements.

La persistance de la réflectivité des centres nerveux se manifeste pendant un temps bien plus long encore dans les muscles à faisceaux striés, si l'on a pu mettre à l'abri du contact du sang chargé des principes toxiques du curare les extrémités des nerfs qui animent ces muscles. C'est ce que nous avons vu sur des grenouilles dont toute la partie postérieure du corps était liée et serrée fortement, à l'exception des nerfs lombo-cruraux, et qui avaient été curarisées ensuite. Dans ces conditions, on voit non-seulement des mouvements se produire dans les membres postérieurs, sous l'influence des excitations portant sur ces membres ou sur les parties antérieures (empoisonnées) du corps; mais les membres postérieurs conservent leur attitude normale, ou la reprennent quand on les a étendus. Si l'on dépose une gouttelette

d'acide sulfurique ou d'acide acétique très-étendu d'eau sur la région de la peau voisine de l'anus, sur une grenouille ainsi préparée et profondément curarisée, l'animal saute violemment pour fuir, puis frotte, à plusieurs reprises, avec ses talons, la région touchée par l'acide. Si la gouttelette d'eau acidulée est mise sur la région de l'aisselle d'un côté, la grenouille, après un ou deux sauts, agite vivement le membre postérieur de ce côté et porte sur le point irrité le genou, puis les orteils de ce membre, en cherchant à frotter ce point, comme pour écarter la cause d'irritation. Il en est de même, si c'est la peau du flanc qui est touchée à l'aide de l'eau acidulée. En un mot, les grenouilles, dans ces conditions, exécutent les mouvements de défense que l'on observe chez ces mêmes animaux non curarisés, mais décapités, quand on les soumet à ces contacts irritants. Ce n'est pas tout : les grenouilles ainsi préparées et curarisées cherchent et parviennent souvent à se retourner sur le ventre, lorsqu'on les a renversées sur le dos. On peut même les voir exécuter des mouvements réguliers de nage avec leurs membres postérieurs, lorsqu'on les jette dans l'eau : pendant ces mouvements de locomotion, toute la partie antérieure, qui est complètement paralysée par le curare, reste immobile.

Ce n'est donc pas seulement le pouvoir de donner lieu à des mouvements réflexes simples qui persiste dans les centres nerveux des animaux curarisés ; c'est encore la faculté de produire, sous l'influence de certaines excitations, des réactions complexes, adaptées, harmonisées, soutenues ou répétées, telles que celles que font naître les excitations de la peau ou que provoque la tendance à

l'attitude normale lorsque cette tendance est mise en jeu, ou telles que celles qui déterminent la locomotion automatique.

Dans cette période de la curarisation, où tous les mouvements dont l'exécution nécessite l'entrée en activité des muscles à faisceaux striés (du domaine de la vie animale) sont abolis, on peut constater que le pouvoir fonctionnel des centres réflexes de la moelle et de l'isthme de l'encéphale survit encore, même sans faire usage du procédé expérimental dont on se servait dans les expériences précédentes, instituées sur des grenouilles. Mais c'est alors dans les organes contenant des muscles à fibres lisses, ou dans le cœur, ou dans les glandes, qu'il faut chercher les indices de la persistance de ce pouvoir.

Ainsi, il est facile de reconnaître que, chez les animaux curarisés, l'iris se contracte encore sous l'influence des variations de l'éclairage du fond de l'œil : la pupille offre encore, chez les mammifères (chiens surtout) et les oiseaux, des modifications soit spontanées, soit provoquées par l'approche d'un corps étranger, etc. Les pupilles se dilatent, chez les mammifères curarisés, chaque fois que l'on excite une partie sensible du corps, quand on électrise, par exemple, une région quelconque de la peau, ou quand on presse un orteil entre les mors d'une pince, etc. Je vous ai montré ces phénomènes sur un chien curarisé. Voici le résumé d'expériences plus anciennes, dans lesquelles on les avait étudiés, en même temps que l'on notait d'autres particularités dignes aussi d'attention :

Exp. I. — Le 27 mars 1865, à onze heures du matin, on introduit trois gouttes d'une très-forte solution de curare dans le tissu cellulaire de la région du flanc gauche, chez un chien âgé de 4 mois environ. Ce chien n'offre aucun symptôme morbide pendant cinq à six minutes : il cherche à jouer. Vers la sixième minute, il s'affaiblit visiblement, et, au bout de quelques instants, il s'affaisse sur la table où l'on vient de le placer et cesse de pouvoir relever sa tête. Il se produit deux ou trois frémissements légers de tout le corps. La respiration est faible, évidemmment pénible, et, moins d'une minute après, elle paraît sur le point de s'arrêter.

On met alors la trachée à nu ; et, lorsqu'on y introduit un tube de verre pour commencer la respiration artificielle à l'aide de la bouche, il y a déjà bien près d'une minute que l'animal ne respire plus. Les battements du cœur sont lents et assez forts ; les extrémités des pattes et du bout du museau offrent une température élevée. Il n'y a pas encore de salivation, ni de larmoiement bien appréciables.

On commence la respiration artificielle, et l'on constate immédiatement ce qu'on a vu dans tous les autres cas, à savoir : que les mouvements du cœur s'accélèrent dès qu'on pratique la respiration artificielle, et se ralentissent dès qu'on la suspend.

Cette expérience avait été instituée surtout pour examiner le pouls veineux : cependant, on la fait servir à d'autres observations.

On a pu voir quelques légers mouvements des muscles peauciers des régions latérales du corps, plus de dix minutes après le commencement des insufflations pulmonaires.

On a constaté très-nettement l'influence de la lumière sur l'état des pupilles. Pendant toute la durée de l'expérience, dès qu'on exposait l'un des yeux à la lumière, il y avait un rétrécissement très-prononcé de la pupille, rétrécissement rapide. Dès qu'on tournait la tête de l'animal, de telle sorte que cet œil fût dans l'ombre, la pupille se dilatait, rapidement aussi. L'action de la lumière sur un seul œil influençait les deux yeux. La tête de l'animal étant disposée de façon que l'un des yeux fût dirigé vers la fenêtre, et l'autre œil du côté opposé, si l'on ferme les paupières de l'œil qui reçoit la lumière par la fenêtre, on voit aussitôt s'agrandir la pupille de l'autre œil ; cette pupille se rétrécit, au contraire, dès qu'on écarte les paupières de l'œil éclairé directement.

On a renouvelé bien des fois ces épreuves, et elles ont toujours donné les mêmes résultats. Elles les donnaient encore à midi ; seulement les phénomènes étaient moins marqués et moins rapides qu'un quart d'heure auparavant.

Non-seulement les pupilles subissaient des modifications sous l'influence de la lumière, mais il s'y produisait des changements

spontanés. La pupille s'agrandissait un peu, par moments, pour se rétrécir ensuite; ces changements étaient souvent progressifs; quelquefois, ils avaient lieu par saccades, sans synchronisme avec les battements du cœur. Il paraissait se produire aussi des modifications des pupilles, lorsqu'on approchait brusquement le poing des yeux.

Pendant une demi-heure au moins, chaque fois que l'on pinçait avec force un des doigts des membres antérieurs, on voyait s'effectuer un mouvement progressif, assez rapide, de dilatation des pupilles, lesquelles revenaient ensuite à leur état antérieur. Le même effet avait lieu quand on touchait la cornée transparente.

Une demi-heure environ après le commencement de la respiration artificielle, il y avait une assez abondante sécrétion de salive; c'est plus tard seulement que l'on a constaté une hypersécrétion notable du fluide lacrymal.

Un quart d'heure avant midi, les extrémités des membres et le museau n'offraient plus d'augmentation de température.

Pendant une demi-heure, après le début de la respiration artificielle, chaque fois qu'on pinçait fortement un doigt d'un des membres antérieurs, il y avait une accélération des mouvements du cœur qui durait quelques instants. On n'a pas cherché à voir si ces modifications des mouvements du cœur pouvaient être provoquées jusqu'à la fin de l'expérience.

La veine jugulaire offrait des battements très-prononcés; mais ces battements étaient bien difficiles à analyser. Il y a évidemment deux battements de veine pour un de l'artère carotide; mais le changement le plus marqué du calibre veineux consiste certainement en un mouvement de retrait des parois sur elles-mêmes, c'est-à-dire en un mouvement de systole passive qui suit immédiatement les deux diastoles veineuses. Ces deux diastoles sont peu étendues, et il n'est pas aisé de distinguer laquelle des deux est la plus forte.

Vers midi et cinq minutes, on ouvre le thorax, pour voir la veine cave supérieure; mais on n'y trouve pas un aussi grand avantage qu'on l'espérait. On pratique une piqûre à la veine cave supérieure à l'aide d'une épingle. Il sort, par la petite ouverture ainsi faite, du sang mêlé de lymphe blanchâtre. On voit nettement que l'écoulement du liquide offre deux accélérations, dont l'une coïncide à peu près avec la systole auriculaire, et l'autre, avec la systole ventriculaire. C'est la seconde accélération (celle qui répond à la systole ventriculaire) qui est la plus forte. Le mouvement de déplétion de la veine coïncide avec la diastole auriculaire, ou plutôt la précède immédiatement.

En résumé, des nombreuses tentatives faites sur ce chien pour se rendre compte des phénomènes du pouls veineux, il résulte qu'il y a

dans les veines voisines du cœur, en dehors des mouvements dus à la respiration, deux diastoles se succédant très-rapidement, suivies d'une systole très-prononcée qui se produit au moment où les grosses veines se dégorgent dans l'oreillette. Les deux diastoles veineuses correspondent : la première, à la systole auriculaire qui la produit et qu'elle suit sans intervalle appréciable; la seconde, à la systole ventriculaire qui la produit aussi, sans que l'œil aperçoive non plus un intervalle bien saisissable entre la cause et l'effet.

Avant qu'on ait ouvert le thorax, on avait constaté que les battements du cœur étaient au nombre de deux pour chaque révolution cardiaque; l'un de ces battements correspondait au premier bruit du cœur, et l'autre, au second. Ces deux battements se sentaient très-facilement à la main.

Vers midi vingt minutes, on cesse les insufflations pulmonaires. Le cœur s'arrête.

Un des détails de cette expérience m'a paru ne pas devoir être passé sous silence bien qu'il n'ait pas trait à notre sujet : c'est celui qui est relatif à la production de deux battements du cœur pour chaque révolution de cet organe. La mention de cette particularité me fournit l'occasion de dire que c'est là l'état normal non-seulement chez le chien, mais aussi chez l'homme. Si l'on applique la main sur la région précordiale, chez l'homme, on constate sans peine qu'il y a, en réalité, deux sensations de choc pour chaque mouvement complet du cœur. L'un de ces chocs, dû à l'impulsion donnée à la paroi thoracique par la masse ventriculaire, a son maximum à la pointe du cœur : l'autre a pour cause l'occlusion brusque des valvules sigmoïdes par le mouvement rétrograde du sang dans l'aorte et l'artère pulmonaire, au moment où cesse la systole ventriculaire; son maximum se trouve vers la base du cœur. Le second choc est plus faible que le premier. Dans certains cas, le second choc devient plus fort qu'à l'état

normal; dans d'autres cas, il n'est pas perceptible : ses caractères peuvent d'ailleurs offrir des variations autres que celles de l'intensité dans certaines conditions morbides. Il y aurait là une étude intéressante à entreprendre.

Mais je ne puis insister ici davantage sur ce fait. Je dois appeler l'attention sur les modifications des pupilles et du cœur qui se produisaient chez le chien curarisé, dans cette expérience, sous l'influence de l'irritation des extrémités digitales des membres antérieurs. Ces effets ont lieu, d'une façon constante, dans ces mêmes conditions, chez les mammifères curarisés et soumis à la respiration artificielle. Il en est de même des mouvements des iris, déterminés par les alternatives de lumière et d'ombre auxquelles les yeux de ces animaux sont exposés, ou de ceux qui ont pour cause l'approche brusque et menaçante d'un objet volumineux quelconque.

On voit des phénomènes plus ou moins semblables à ceux-ci se manifester chez les oiseaux curarisés, et chez lesquels on entretient les mouvements du cœur, en maintenant un certain degré d'oxygénation du sang à l'aide d'insufflations pulmonaires. Je citerai quelques-unes des expériences que j'ai faites sur des pigeons, pour étudier ces preuves de la persistance de la réflectivité des centres nerveux chez les oiseaux paralysés par le curare.

Exp. II. — Le 28 février 1865, à 2 h. 30 m., on introduit, sous la peau de la cuisse d'un pigeon adulte, une petite quantité de solution concentrée de curare.

Au bout de cinq à six minutes, le pigeon s'affaiblit, il tend à s'affaisser. Le bec s'abaisse vers la terre; et presque aussitôt la respiration est sur le point de s'arrêter. Il y a, à ce moment, quelques tressaillements convulsifs assez faibles.

On met immédiatement la trachée à nu, et l'on commence à pratiquer des insufflations pulmonaires (avec la bouche, à l'aide d'un tube de verre). On voit, aux mouvements de la tête, que le cœur bat, la tête étant légèrement remuée par chaque battement des artères. Chaque insufflation est suivie d'une expiration produite par le retour passif des parois thoraciques à l'attitude du repos : chaque expiration est bruyante, vocale, et d'un ton d'autant plus élevé que l'insufflation a plus largement distendu les poumons et les sacs aériens. Il n'y a que les faibles insufflations qui soient suivies d'expirations aphones. On peut prolonger le son vocal, en aspirant l'air qui sert à l'insufflation. On voit, d'après les variations du volume du ventre, que les poches aériennes se gonflent à chaque insufflation et qu'elles se vident, au moins en partie, à chaque expiration. Plus tard, la paroi abdominale ayant été fendue, on a pu voir à nu le gonflement et l'affaissement alternatifs des sacs aériens abdominaux.

On peut moduler avec les lèvres le son qui sort aussi du larynx inférieur de l'oiseau, ou même l'articuler quelque peu, sous forme de syllabes commençant par des consonnes labiales.

Dix minutes après le début des insufflations, on voit que les yeux ont conservé toute leur impressionnabilité à la lumière. Les paupières sont à demi fermées et immobiles, et l'on est obligé, pour faire les expériences sur les mouvements réflexes des iris, d'abaisser la paupière inférieure. Il paraît se produire une dilatation pupillaire, même lorsqu'on approche brusquement la main ou le poing vers les yeux. Est-ce le résultat d'une émotion? N'est-ce pas plutôt l'effet de l'ombre passagère que l'on détermine aussi? En tout cas, les mouvements de constriction et de dilatation des pupilles sont très-prompts sous l'influence du passage de la lumière dans l'ombre et réciproquement. Il y a même de très-légers mouvements spontanés de ce genre, en dehors de toute excitation reconnaissable.

On souffle sur les plumes de la partie inférieure du cou, au-dessous de la plaie faite pour mettre la trachée à nu : immédiatement il se produit un mouvement de la peau de la tête et du cou, vers le thorax; le tégument de la partie supérieure du thorax est entraîné lui-même vers la région inférieure. En même temps, les plumes s'aplatissent les unes sur les autres, le plumage devenant ainsi plus uni. Il y a, au même moment, un léger mouvement d'abaissement du bec vers la région antérieure du cou. En un mot, on provoque de la sorte une contraction des muscles peauciers, contraction très-prononcée et qui se renouvelle chaque fois que l'on souffle sur les parties voisines de la plaie du cou. Les pupilles se meuvent aussi sous la même influence, s'agrandissant faiblement pour se resserrer ensuite quelque peu.

Ces divers phénomènes sont bien plus marqués, lorsqu'on presse un orteil du membre intact (l'autre membre a été amputé), ou qu'on presse entre les doigts, ou les mors d'une pince, une partie de l'aile. La dilatation de la pupille est bien plus grande dans ces cas que lorsqu'on souffle sur le plumage.

On a pu revoir ces phénomènes, chaque fois que l'on a renouvelé les essais qui leur donnaient naissance, jusqu'à la fin de l'expérience, c'est-à-dire jusqu'à 3 h. 35 m. Seulement, dans les vingt dernières minutes, les mouvements des iris étaient à peine accusés, et les contractions des muscles peauciers n'avaient plus lieu nettement que lorsqu'on pinçait l'aile ou les extrémités digitales du pied. Quant aux alternatives de dilatation et de contraction des pupilles, coïncidant avec les variations de la quantité de lumière reçue par les yeux, elles étaient encore bien visibles à la fin de l'expérience, quoique moins marquées qu'au début.

On n'a constaté de sécrétion un peu exagérée des larmes qu'au bout de 30 à 40 minutes; et encore n'y a-t-il pas eu déversement. On n'a rien vu relativement au mucus buccal ou à la salive.

Au début, et pendant 14 minutes au moins, les doigts étaient extrêmement chauds. On met le nerf sciatique à nu, au bout de ces 15 minutes; on faradise ce nerf (appareil de Gaïffe au bisulfate de mercure, courant fort). Aucun mouvement des orteils. Après quelques moments, on coupe une des phalanges onguéales. Il s'écoule immédiatement plusieurs gouttes de sang rutilant. On faradise le nerf sciatique : aucun effet sur l'écoulement, ou plutôt il paraît augmenter. Nouvel essai au bout de quelques instants; même résultat. Troisième essai un peu plus tard; aucun effet appréciable. Après ces essais, après l'écoulement de sang, les doigts ont perdu leur chaleur élevée; ils ne sont plus que tièdes.

Vers 3 heures 15 m., on ouvre l'abdomen. L'insufflation pulmonaire gonfle, chaque fois, les sacs aériens qui forment alors de grandes ampoules remplies d'air. Elles s'affaissent d'elles-mêmes, mais incomplètement. On peut, au contraire, les faire affaisser totalement, en aspirant le plus d'air possible par le tube placé dans la trachée. Les électrodes de l'appareil à courants interrompus sont mises sur la surface de ces ampoules gonflées, après qu'on a insufflé les poumons; elles ne se vident pas plus rapidement que lorsqu'on ne les touche pas.

On a placé, à plusieurs reprises, les électrodes sur l'intestin grêle. Il y a eu contraction de cet intestin; de plus, il y avait le plus souvent, lorsqu'on laissait pendant quelques moments les électrodes en contact avec l'intestin, une contraction des muscles cutanés de la tête et du cou, et, en même temps, une dilatation très-manifeste de la pupille (c'est la pupille du côté gauche que l'on regardait).

On faradise le gésier : il se contracte avec force, mais lentement. On cesse l'insufflation à 3 h. 35 m., après qu'on a constaté les phénomènes que l'on vient d'indiquer.

Cette expérience nous montre que les nerfs qui animent les muscles peauciers résistent à l'action du curare à la façon des nerfs sympathiques. Les nerfs des muscles peauciers du cou proviennent des branches des nerfs cervicaux, et les muscles peauciers sont constitués par des faisceaux primitifs striés. On aurait donc pu croire, *a priori*, que ces nerfs seraient, chez un oiseau curarisé, dans l'état d'inertie ou d'impuissance fonctionnelle où se trouvent les nerfs rachidiens ordinaires, les nerfs sciatiques par exemple. Comme il n'en est rien, il est probable que les fibres nerveuses, qui se distribuent aux muscles peauciers, offrent des particularités de terminaison par lesquelles elles diffèrent des fibres destinées aux autres muscles à faisceaux primitifs striés.

Nous voyons, en outre, et c'est là ce qui nous intéresse surtout en ce moment, que l'on observe chez les oiseaux curarisés, pendant un temps très-long après le début de l'intoxication, des mouvements des iris, provoqués par les alternatives de la lumière et de l'obscurité.

L'expérience suivante a donné des résultats analogues.

Exp. III. — Le 2 mars 1865, à 2 h. 15 m., on introduit, sous la peau du ventre d'un pigeon, trois ou quatre petites gouttes d'une solution concentrée de curare.

Le pigeon ne s'affaisse à terre qu'au bout de 5 minutes. Les phénomènes marchent alors avec rapidité. Il y a quelques mouvements comme convulsifs, mais très-légers ; la respiration, qui est devenue plus lente et laborieuse, s'arrête. Pendant les quelques secondes que durent ces phénomènes, on a enlevé les plumes de la partie anté-

rieure du cou; on a fait une incision longitudinale à la peau : la trachée ayant été mise à nu, on l'a ouverte, et l'on a commencé la respiration artificielle, en insufflant de l'air dans les poumons avec la bouche, au moyen d'un tube de verre un peu effilé, introduit dans la trachée, sans y être fixé par une ligature.

Il y a, pendant plus de dix minutes après le début des insufflations pulmonaires, de lége s mouvements réflexes dans les orteils de la seule patte qui reste (l'autre a été amputée trois jours auparavant). Quand on pince la peau d'une région quelconque du corps, les orteils se rapprochent spontanément les uns des autres : ce mouvement a lieu, même lorsqu'on souffle sur les plumes. On ne peut plus le provoquer douze minutes après qu'on a commencé la respiration artificielle.

Lorsqu'on insuffle les poumons avec une certaine force, l'expiration est accompagnée d'un son plus ou moins considérable. Il est facile de voir qu'on insuffle les sacs aériens abdominaux en même temps que les poumons.

Vers 2 h. 45 m., on met à découvert le nerf sciatique droit (côté du membre intact). On le galvanise; il n'y a aucun mouvement des orteils. Il n'y a non plus aucun mouvement des peauciers de la tête et du cou. Cependant, en pinçant la peau de la cuisse, on provoque des mouvements de ces peauciers : ces mêmes mouvements se produisent lorsqu'on pince les ailes. Seulement, vers la fin de l'expérience, il fallait les pincer très-fort, pour obtenir un effet; et alors les plumes, qui étaient comme un peu hérissées sur la tête, s'abaissaient les unes sur les autres, et la peau tout entière était entraînée de haut en bas vers les épaules.

Dès le début, on a cherché à voir si la lumière, frappant sur un seul œil, avait de l'influence sur les deux iris. Cela était évident pendant les vingt premières minutes; plus tard il a été impossible de constater quelque chose de net à cet égard. Dans le commencement de ces observations, lorsqu'on exposait un des yeux à la lumière, les pupilles se rétrécissaient et offraient plusieurs mouvements consécutifs et alternatifs de dilatation et de constriction. Au bout d'une demi-heure, il ne se produisait plus qu'un simple mouvement de rétrécissement.

Dès les premières minutes, les yeux ont été remplis de fluide lacrymal, mais il n'y a pas eu d'écoulement des larmes hors des paupières.

On a constaté, pendant toute la durée de l'expérience, des mouvements rhythmiques et alternatifs, de descente et de montée de l'œsophage et du jabot.

Les doigts du membre postérieur intact n'ont jamais été plus chauds

qu'au début ; ils ont présenté, au contraire, un abaissement progressif de température.

On a mis à nu les branches cervicales qui vont aux muscles peauciers : puis on les a faradisées ; les muscles peauciers se sont contractés. Quelques minutes après, il a été impossible de reproduire la moindre contraction de ces muscles par de nouvelles faradisations des mêmes nerfs.

Après avoir excisé la phalange onguéale de l'un des doigts, on a faradisé le bout périphérique du nerf sciatique correspondant, mais on n'a observé aucune modification de l'écoulement sanguin auquel cette excision avait donné naissance.

Je crois devoir citer encore l'expérience suivante, dans laquelle on a examiné l'influence des excitations des nerfs cutanés sur la fréquence et la force des mouvements du cœur.

Exp. IV. — Le 30 mars 1865, à 3 h., on introduit, sous la peau de la région abdominale d'un pigeon, une petite quantité d'une solution aqueuse épaisse de curare.

L'effet est assez long à se produire. L'affaiblissement n'est manifeste qu'au bout de 6 à 8 minutes. Mais alors il augmente rapidement, et, moins d'une minute après, la respiration est sur le point de s'arrêter. Il n'y a pas eu de vraies convulsions, mais seulement de légers mouvements d'agitation.

On met la trachée à nu, et l'on commence les insufflations pulmonaires, que l'on continue jusqu'à 4 h. 15 m.

Au moment où l'on commence la respiration artificielle, les orteils de la patte droite (le membre gauche a été amputé quelques jours auparavant) sont très-chauds.

Chaque fois que l'on pince entre les ongles des doigts une partie quelconque du corps, il se fait un mouvement des plumes de la région thoraco-abdominale, du cou et de la tête; la tête subit un mouvement de flexion qui abaisse légèrement le bec. Ces effets s'obtiennent jusqu'à la fin de l'expérience, surtout le mouvement des plumes du cou et de la tête. Le pincement soit de la peau du tronc, soit de l'une des ailes, soit d'un des orteils, détermine un rétrécissement de la pupille. Ce rétrécissement ne se montrait pas immédiatement après le pincement, mais au bout d'un moment, souvent après le mouvement réflexe des plumes de la tête; il se produisait encore plus tardivement, vers la fin de l'expérience.

Il y a eu aussi pendant longtemps, presque jusqu'à la fin de l'expérience, des mouvements spontanés des iris, produisant soit une faible dilatation, soit une faible constriction des pupilles.

Pendant assez longtemps, on a cherché le moyen d'étudier l'effet des excitations périphériques sur les mouvements du cœur. On voyait à peine les carotides. On avait seulement sous les yeux la veine jugulaire gauche, et le sang contenu dans cette veine ne présentait aucune oscillation; il devenait beaucoup moins noir lorsqu'on faisait l'insufflation des poumons pendant un certain temps. On est parvenu à apercevoir les battements cardiaques en rejetant le jabot (plein de graines) sur le côté et en mettant ainsi à découvert la partie supérieure des sacs aériens intra-thoraciques. Ces sacs étaient agités de mouvements de soulèvement et de retrait, d'une sorte de pouls communiqué par le cœur.

Les battements du cœur sont fréquents, comme on l'avait déjà constaté par la palpation du thorax. Quand on interrompt les insufflations pulmonaires, ils se ralentissent au bout d'un certain temps, pour s'accélérer de nouveau dès qu'on reprend la respiration artificielle. Or, chaque fois que l'on pince les orteils de la patte droite, ou l'extrémité d'une des ailes, au moment où les mouvements du cœur commencent à se ralentir et à s'affaiblir dans l'intervalle de deux insufflations pulmonaires, ils deviennent plus forts et plus fréquents après un court instant, puis redeviennent plus faibles et plus lents. Dans l'intervalle de deux insufflations, on peut déterminer deux ou trois fois cette accélération avec renforcement des battements cardiaques. L'effet est constant et très-manifeste. A 4 heures moins quelques minutes, on pouvait encore le déterminer.

Pendant la plus grande partie du temps de l'expérience, et surtout à partir d'un quart d'heure après le début des insufflations, les yeux étaient baignés d'une assez grande quantité de fluide lacrymal.

Mouvements spontanés péristaltiques du jabot et de l'œsophage, pendant toute la durée des observations. Il semblait y avoir aussi un mouvement spontané des sacs aériens; mais c'était, en réalité, un mouvement communiqué par l'œsophage : l'examen microscopique de la paroi de ces poches n'y a fait voir aucun élément musculaire.

Vers 4 h. 5 m., on suspend, pendant d'assez longs repos, la respiration artificielle : on remarque que la reprise des insufflations ne détermine plus d'accélération des mouvements du cœur. Il faut, à ce moment, pincer très-fortement les orteils ou les ailes pour provoquer soit des contractions des muscles peauciers, avec entrainenement du plumage, soit des modifications des pupilles, soit enfin

des changements dans la rapidité et la force des mouvements du cœur.

Le cœur s'arrête vers 4 h. 15 m., sans doute par suite des longues pauses de la respiration artificielle.

Le pincement des parties sensibles des téguments avait pour conséquence, chez ce pigeon, un resserrement des pupilles, tandis que, sur les autres, ce même mode d'excitation déterminait un effet inverse. A quoi attribuer cette variabilité de résultats obtenus dans des conditions en apparence semblables? Nous l'ignorons.

On a bien constaté, chez ce pigeon, que le curare n'empêche pas les actions réflexes qui s'exercent sur le cœur. L'effet produit par l'excitation des téguments consistait en une accélération et un renforcement des mouvements du cœur.

Nous devons faire observer qu'il en était de même chez le chien, sujet de l'expérience I; c'est donc là vraisemblablement le résultat ordinaire des irritations de parties sensibles, faites sur les animaux curarisés. Cet effet dépend sans doute d'une excitation réflexe des nerfs sympathiques qui se rendent directement au cœur ou aux ganglions cardiaques : il a lieu encore, après la section transversale des deux nerfs vagues, chez le chien.

Il faut certainement tenir compte aussi de l'influence qu'exercent ces irritations sur les centres vaso-moteurs, et, par leur intermédiaire, sur l'ensemble des vaisseaux munis d'une tunique musculaire. Les modifications généralisées des vaisseaux réagissent effectivement sur le cœur et modifient les caractères de ses mouvements.

Je n'ai pas d'ailleurs à insister longuement ici sur la persistance des actions réflexes vasculaires chez les

animaux curarisés. Nous avons vu, dans une de nos séances expérimentales, que l'on peut, chez un animal curarisé, faire monter la pression sanguine intracarotidienne, en faradisant le bout central d'un nerf mixte coupé, du nerf sciatique par exemple. Il se produit donc, malgré la curarisation, sous l'influence de l'irritation des fibres sensitives de ce nerf, une action réflexe vaso-constrictive, généralisée. On sait aussi que l'on peut, sur des animaux curarisés (chiens, lapins, etc.), provoquer des phénomènes réflexes vaso-dilatateurs, en excitant d'une façon quelconque, et surtout à l'aide des courants faradiques, le bout central d'un nerf mixte ou d'un nerf sensitif coupé. On obtient ainsi, par exemple, une dilatation des vaisseaux d'un des membres postérieurs et une élévation considérable de température dans ce membre, en faradisant, sur un chien curarisé, le bout central du nerf sciatique correspondant : on provoque une forte dilatation réflexe des vaisseaux de l'oreille, en même temps qu'un échauffement très-notable de cette partie, en faradisant, chez un lapin curarisé, le bout central des nerfs cervico-auriculaires qui se rendent à cette oreille, ou même le bout central des nerfs sciatiques. Les irritations intenses de la peau déterminent, dans ces mêmes conditions, une dilatation réflexe des vaisseaux du fond de l'œil (chien), et souvent une constriction des vaisseaux de la face inférieure de la langue, chez le même animal. On peut, sur un animal curarisé, voir se produire tous les phénomènes de dilatation vasculaire réflexe locale auxquels donne lieu l'irritation d'un point quelconque du corps, en particulier ceux qui se manifestent lorsqu'on irrite une membrane muqueuse

accessible à la vue soit dans l'état normal, soit par suite d'une vivisection appropriée.

C'est d'ordinaire sur des grenouilles, ou sur de petits mammifères soumis à la curarisation, que l'on institue les expériences destinées à l'étude de l'issue des globules blancs du sang au travers des parois des vaisseaux, lorsqu'on veut vérifier la théorie de Waller, relative au mécanisme de la suppuration.

Je m'arrête dans cette énumération qui pourrait nous entraîner bien loin; car, ainsi que je le disais tout à l'heure, on peut, sur les mammifères curarisés et soumis à la respiration artificielle, faire toutes les expériences relatives à la physiologie des actions vaso-motrices, directes ou réflexes, constrictives ou dilatatrices. Ce n'est pas que ces expériences soient plus instructives dans ces conditions que dans les conditions normales; mais c'est que les animaux sont immobilisés par la substance toxique, et que des phénomènes d'agitation générale, ou de contraction des muscles de la région sur laquelle porte l'expérimentation, ne peuvent pas, comme chez un animal non curarisé, modifier les effets de la mise en jeu, directe ou réflexe, des nerfs vasculaires.

D'une façon générale, chez les animaux curarisés, des mouvements réflexes peuvent être provoqués dans toutes les parties du corps contenant des fibres musculaires innervées par le système nerveux sympathique. C'est ainsi que l'on peut déterminer des mouvements réflexes de l'estomac, des intestins. Des contractions réflexes, très-énergiques, de la vessie, sont obtenues, chez les animaux curarisés, particulièrement chez les chiens, ainsi

que l'a signalé M. Bert et que je l'avais vu de mon côté bien des fois, en faradisant la peau de diverses régions du corps, surtout celle de la région inférieure du thorax, celle de l'abdomen ou des membres postérieurs. C'est encore ainsi que l'on voit la rate se resserrer très-fortement chez des chiens curarisés, comme l'a montré M. Bochefontaine, lorsqu'on faradise le bout central du nerf sciatique ou celui du nerf vago-sympathique.

D'autre part, ce qui montre bien aussi que la réflectivité des centres nerveux persiste chez les animaux curarisés, c'est que l'on peut provoquer chez eux des phénomènes sécrétoires réflexes. On peut, en effet, sur un chien curarisé et soumis à la respiration artificielle, déterminer une exagération de la sécrétion des glandes sous-maxillaires, en excitant à l'aide d'un corps sapide, du vinaigre par exemple, la membrane muqueuse de la langue, ou en électrisant le bout central du nerf lingual coupé au-dessous du point où le filet sécréteur se sépare de ce nerf. Dans ces mêmes conditions, on peut encore, comme l'ont fait voir MM. Owsjannikow et Tschiriew, donner naissance à une sécrétion exagérée des glandes salivaires (glandes sous-maxillaires, sublinguales, parotides), en excitant fortement par la faradisation, ou autrement, soit les téguments de l'animal, en un point quelconque (surtout ceux du cou), soit le bout central d'un nerf mixte (nerf sciatique, par exemple) ou d'un nerf sensitif.

Il en est de même pour les glandes sudoripares du chat : on peut, sur un chat curarisé et soumis à la respiration artificielle, provoquer une sécrétion plus ou moins abondante de sueur sur les pulpes digitales des membres

dont les nerfs sont intacts, en faradisant le bout supérieur d'un nerf sciatique.

On peut, en somme, faire sur les animaux curarisés toutes les recherches relatives aux phénomènes d'excitation réflexe des diverses sécrétions.

Cette persistance des aptitudes fonctionnelles des centres nerveux chez les animaux curarisés permet d'instituer sur eux diverses expériences, relatives à l'étude de l'action physiologique des poisons, expériences dont la signification ne pourrait pas être nettement démêlée sans cela. Nous nous en convaincrons facilement lorsque nous nous occuperons de l'action de la strychnine et des autres poisons convulsivants.

La plupart des mouvements rhythmiques qui ont lieu dans l'état normal se produisent encore avec une grande régularité chez les animaux curarisés.

On voit, en effet, pendant tout le temps que l'on pratique la respiration artificielle, chez les mammifères et les oiseaux, les mouvements rhythmiques du cœur persister en offrant les mêmes caractères que chez les animaux non empoisonnés.

Les mouvements rhythmiques du jabot et de l'œsophage peuvent être observés sur les oiseaux curarisés, pendant un temps fort long, après que les nerfs rachidiens ont perdu leur action sur les muscles à faisceaux primitifs striés.

On peut constater aussi la persistance soit des mouvements rhythmiques de l'artère médiane de l'oreille du lapin (*cœur artériel accessoire* de Schiff), soit de ceux

que M. Loven a signalés et dont l'artère saphène est le siége chez le même animal.

Les mouvements rhythmiques des uretères ne cessent pas chez les mammifères curarisés; ils ne diffèrent pas notablement de ce qu'ils sont à l'état normal.

Je dois ajouter quelques mots relativement aux mouvements du cœur chez les animaux curarisés. Ces mouvements continuent, ai-je dit, dans ces conditions; ils persistent même lorsque les doses de curare absorbées par l'animal sont considérables, à condition que le sang soit entretenu dans un état d'hématose suffisante, soit par la respiration artificielle chez les mammifères, les oiseaux et les reptiles, soit par la respiration cutanée chez les batraciens (grenouille, crapaud, triton, etc.).

Les mouvements du cœur sont cependant modifiés. Ils sont affaiblis. Rien de plus facile à constater que cet affaiblissement, soit sur des grenouilles, soit sur des mammifères. Chez les grenouilles surtout, les modifications des mouvements cardiaques sont d'une extrême netteté : vous pouvez vous en assurer par vous-mêmes en examinant les grenouilles que je fais passer sous vos yeux. On a choisi deux grenouilles de même espèce, de même sexe, de même taille autant que possible, et l'on a introduit sous la peau de l'extrémité d'un des membres postérieurs de l'une d'elles une gouttelette de solution aqueuse de curare; puis, lorsque la curarisation a été complète, il y a deux ou trois minutes, on a mis le cœur à découvert sur les deux animaux. Vous reconnaîtrez aisément que le cœur de la grenouille non

empoisonnée bat avec force ; les cavités cardiaques s'emplissent d'une grande quantité de sang lors de chaque diastole et leurs systoles sont énergiques. Chez la grenouille curarisée, les diastoles sont beaucoup moins larges, et les systoles paraissent plus faibles que chez l'autre animal. Le nombre des battements du cœur est le même chez les deux animaux. Il est bien clair que le cœur lance, au moment de la contraction ventriculaire, une quantité de sang beaucoup moins considérable dans le bulbe artériel, chez la grenouille curarisée, que chez celle qui ne l'est pas.

Cette diminution de l'amplitude des diastoles du cœur, chez les animaux curarisés, dépend certainement, en partie, de la dilatation des vaisseaux périphériques. Nous savons que c'est là un des effets de la curarisation, et qu'il est dû à l'action du poison sur les nerfs vaso-constricteurs [1]. Le sang, se trouvant retenu en partie dans les réseaux vasculaires périphériques, par suite de cette dilatation, arrive en moins grande quantité au cœur ; d'où la réplétion moindre des cavités cardiaques lors de chaque diastole, et, par conséquent, la diminution du volume des ondées lancées dans les artères pulmonaires et aortiques par chaque systole ventriculaire. Mais, en outre, il y a bien certainement aussi une influence para-

1. On peut se demander si la paralysie légère des vaisseaux, constatée chez les animaux curarisés, tient à une action paralysante du curare sur les nerfs vaso-constricteurs eux-mêmes, ou si elle n'est pas due à une excitation de certaines régions des centres nerveux, ayant pour résultat une dilatation de tous les vaisseaux du corps. Cette excitation, s'il en était ainsi, serait à rapprocher de celle qui produit, comme nous l'avons vu, la sécrétion exagérée de la salive, des larmes, etc., chez les animaux curarisés. Il faudrait, il est vrai, pour que l'explication dont il s'agit pût être acceptée, que l'on eût, au préalable, démontré l'existence de nerfs vaso-dilatateurs dans toutes les parties du corps.

lysante, assez notable, exercée par le poison sur l'appareil d'innervation du cœur.

Les modifications du mouvement du cœur contribuent, avec la dilatation de tous les vaisseaux munis d'une tunique artérielle, à faire baisser la pression artérielle générale chez les animaux curarisés. C'est un résultat de la curarisation facile à observer chez les mammifères.

Ces modifications sont bien importantes à connaître pour quiconque veut faire des études sur la circulation, chez des animaux curarisés et soumis à la respiration artificielle. Elles offrent un intérêt tout spécial par rapport au sujet de notre cours, car elles influent d'une façon considérable sur la rapidité de l'absorption des substances toxiques dont on veut examiner l'action physiologique.

Voici deux grenouilles aussi semblables que possible l'une à l'autre. On vient de lier sur ces deux grenouilles l'artère iliaque droite; puis l'une d'elles a été curarisée. Cet animal a tout le corps paralysé, à l'exception du membre postérieur droit, qui conserve l'attitude normale et la reprend lorsqu'on l'étend. Quant à l'autre grenouille, elle meut son membre postérieur droit aussi librement que les autres. J'introduis maintenant, sous la peau du mollet gauche de ces deux animaux, un vingtième de milligramme de chlorhydrate de strychnine en solution dans une très-faible quantité d'eau distillée (une division de la petite seringue de Pravaz à injections sous-cutanées). Je place chacun de ces deux animaux dans un vase à part.

Voici deux autres grenouilles : l'une d'elles a été préalablement curarisée, et l'on a coupé, sur l'une et sur

l'autre, le nerf sciatique droit, au milieu de la cuisse. J'introduis sous la peau du mollet gauche des deux animaux un demi-milligramme de vératrine en solution dans une faible quantité d'eau alcoolisée, et je les mets aussi dans des vases séparés.

L'effet ne se fait pas attendre sur les grenouilles non curarisées.

La grenouille non curarisée, qui a reçu de la strychnine sous la peau, offre déjà un état spasmodique bien marqué. Au moindre choc, elle tressaute, et ses deux membres postérieurs s'étendent convulsivement pendant un instant. Puis les phénomènes s'accentuent de plus en plus; l'animal est maintenant en plein strychnisme : les convulsions du membre postérieur droit sont aussi énergiques que celles du membre postérieur gauche. L'autre grenouille n'offre encore aucun symptôme morbide. C'est seulement dans deux ou trois minutes que le membre postérieur préservé présentera des convulsions caractéristiques. L'absorption aura donc été notablement retardée.

La vératrine commence à agir aussi sur la grenouille non curarisée : il est facile de le constater en électrisant les muscles du membre postérieur droit (côté du nerf sciatique coupé). Au moment où je pose les pointes d'une pince de Pulvermacher sur les muscles du mollet droit, il se produit une contraction tonique de ces muscles, contraction qui persiste après que le contact des électrodes avec la peau du mollet a cessé et qui disparaît progressivement au bout de quelques instants. Je touche de la même façon le mollet droit de la grenouille curarisée, puis vératrinisée ; les muscles sous-jacents se contractent brusquement, et la contraction cesse tout aus-

sitôt que j'interromps le courant : la vératrine n'a donc pas encore agi sur les muscles de cette grenouille. Chez l'une des grenouilles, comme chez l'autre, je n'ai fait que poser les extrémités de la pince galvanique sur le mollet et je les ai retirées immédiatement.

Je renouvelle les essais comparatifs. Cette fois, les muscles du mollet droit, chez la grenouille curarisée et vératrinisée, offrent, lorsqu'ils sont directement électrisés, une contraction plus lente et plus persistante que dans l'état normal; la vératrine commence à agir sur ces muscles. D'autre part, la grenouille curarisée, puis strychnisée, qui n'avait pas offert jusqu'à présent le moindre symptôme de strychnisme, présente actuellement des convulsions spasmodiques dans le membre postérieur droit, c'est-à-dire dans celui dont les nerfs et les muscles ont été mis, par la ligature de l'artère iliaque correspondante, à l'abri du contact direct du curare.

La curarisation préalable retarde donc, de la façon la plus évidente, l'absorption des poisons que l'on introduit dans le tissu cellulaire sous-cutané; il en est de même pour ceux qui sont absorbés par une autre voie, par le canal digestif par exemple. C'est un fait dont il faut tenir compte, lorsqu'on étudie l'action des substances toxiques sur des animaux préalablement curarisés.

Je viens de dire que le curare agit sur les mouvements cardiaques non-seulement en dilatant les vaisseaux périphériques et en diminuant ainsi la quantité de sang qui afflue dans le cœur, mais encore en influençant directement l'appareil d'innervation du cœur. L'action du curare sur cet appareil est inconstestable. Nous avons

déjà vu que, chez la grenouille, la curarisation, même faite à doses toxiques ordinaires, paralyse les filets cardiaques des nerfs vagues, et qu'il en est de même pour les mammifères, lorsqu'on dépasse notablement ces doses toxiques.

La paralysie des extrémités de ces filets des nerfs vagues, chez les grenouilles, est démontrée par l'impossibilité où l'on est d'arrêter les mouvements du cœur, lorsqu'on électrise les nerfs pneumogastriques chez ces animaux, après curarisation préalable. De même, chez ces animaux curarisés, on ne peut point réussir à arrêter momentanément les mouvements du cœur par des chocs portant sur la partie postérieure de la tête, comme on le fait si facilement sur des grenouilles non curarisées[1].

Une autre preuve de l'action du curare sur l'appareil nerveux du cœur nous est fournie par l'examen des effets produits par les poisons du cœur sur les animaux préalablement curarisés.

Voici deux grenouilles dont le cœur a été mis à nu et qui sont fixées sur une planchette de liège, de telle sorte que le cœur soit bien en vue. On a introduit, il y a déjà quinze minutes, cinq milligrammes de digitaline amorphe sous la peau du mollet gauche de chacun de ces animaux. Le cœur de la grenouille non curarisée est arrêté; le

1. La ligature serrée du cœur de la grenouille, faite au niveau de l'embouchure du sinus veineux dans les oreillettes (expérience de Stannius), arrête les mouvements du cœur, même chez l'animal préalablement curarisé, un peu plus difficilement toutefois, et pendant un temps un peu moins long, dans la plupart des cas. Le mécanisme de cet arrêt du cœur, chez des grenouilles non empoisonnées, est encore trop obscur, malgré les efforts de nombreux physiologistes, pour qu'on puisse déterminer la signification du fait observé chez les grenouilles curarisées. Cependant il est permis, ce semble, d'en inférer que cette ligature n'agit pas sur les extrémités des fibres cardiaques des nerfs vagues, puisque ces extrémités sont paralysées dans ces conditions.

ventricule est vide, pâle, resserré; les oreillettes sont dilatées et pleines de sang : au contraire, le cœur de la grenouille curarisée continue à battre très-régulièrement; on ne voit même pas encore le plus léger trouble de la contraction du ventricule, et il est probable que les mouvements de l'organe moteur de la circulation ne s'arrêteront pas. Il m'est arrivé souvent d'introduire ainsi, sous la peau de grenouilles curarisées, des quantités considérables de digitaline, tout ce que je pouvais y faire pénétrer, sans réussir à obtenir la cessation des battements du cœur. Lorsqu'on essaye, dans ces conditions, c'est-à-dire sur des grenouilles curarisées, des poisons du cœur plus énergiques, tels que l'extrait d'inée, l'extrait d'upas antiar, on parvient à arrêter ces mouvements. Mais l'effet est incomparablement moins rapide que sur des grenouilles non curarisées.

On peut, il est vrai, objecter à ces expériences, que la digitaline et les poisons produisant un effet analogue agissent peut-être, non sur l'appareil d'innervation du cœur, mais sur le myocarde lui-même et que, par conséquent, les expériences en question ne prouvent pas que le curare détermine une modification de cet appareil d'innervation. En tout cas, elles prouveraient bien nettement ce que nous avons déjà établi, à savoir que la curarisation préalable retarde et ralentit notablement l'absorption.

L'argument tiré des expériences faites à l'aide du jaborandi ou de la muscarine est beaucoup plus topique et plus indiscutable, parce que ces substances agissent incontestablement sur le système nerveux du cœur.

Vous vous souvenez des expériences que j'ai faites

devant vous, dans une de nos séances de démonstration. L'infusion de jaborandi, injectée dans les veines d'un chien non curarisé, déterminait un ralentissement considérable des battements du cœur; en poussant un peu plus loin la dose, on les eût certainement arrêtés. Au contraire, la même dose d'infusion du jaborandi sur un chien curarisé et soumis à la respiration artificielle, n'a produit que de bien faibles modifications de ces mouvements.

Nous avons vu aussi que l'extrait aqueux de jaborandi, introduit sous la peau d'un des mollets, sur une grenouille non curarisée, ne tarde pas à arrêter les mouvements du cœur : l'arrêt du cœur a lieu, le ventricule demeurant en diastole. Si l'expérience est faite sur une grenouille préalablement curarisée, les effets sont nuls ou à peu près nuls.

De même, ainsi que nous le verrons plus tard, les effets de la muscarine sur le cœur de la grenouille sont considérablement retardés par la curarisation préalable.

Enfin, comme preuve péremptoire de l'action de la curarisation sur le cœur, je rappellerai que le curare, lorsque la dose est portée au delà de certaines limites, peut, comme de Bezold l'avait constaté, arrêter complètement et définitivement les mouvements de cet organe.

Voici un exemple d'arrêt du cœur produit ainsi chez une grenouille.

Exp. V. — Grenouille verte de moyenne taille. — Cœur mis à nu. A l'aide d'une allumette taillée en lame à l'un de ses bouts, on introduit sous la peau de la jambe droite, vers le pied, une grande quantité d'une forte solution de curare, à 4 h. 30 m.

Au bout de trois ou quatre minutes, les mouvements du cœur

deviennent plus fréquents et les diastoles sont moins amples qu'auparavant : cependant les oreillettes et le ventricule se remplissent, à chaque diastole, d'une certaine quantité de sang : le ventricule devient alors rouge noirâtre.

La respiration hyoïdienne est arrêtée au bout de quatre à cinq minutes. Un quart d'heure environ après l'introduction du curare, les diastoles sont devenues bien plus restreintes : le ventricule se gonfle à peine au moment de la systole auriculaire; il prend une légère teinte brun rougeâtre lors de ses diastoles.

Le cœur continue à battre, avec ces caractères, mais en se ralentissant peu à peu, jusqu'à 5 h. 25 m. A ce moment, le ventricule cesse complètement de se contracter; il n'y a plus que les oreillettes et le sinus des veines caves qui offrent des mouvements rhythmiques et alternatifs de systole et de diastole. Cependant, en remuant l'animal, on provoque encore quatre ou cinq mouvements du ventricule, auxquels succède un nouvel arrêt durable, de cette partie du cœur, en diastole, comme auparavant.

Avant le moment où le ventricule s'est arrêté, on avait noté, pendant les dernières minutes, qu'il y avait deux contractions des oreillettes pour une du ventricule. Une des systoles auriculaires avait lieu immédiatement après la systole ventriculaire.

Certaines conditions expérimentales autres que la quantité et même que la qualité du poison introduit sous la peau sont sans doute nécessaires pour que le curare puisse arrêter le cœur chez les grenouilles ; car on ne réussit que rarement à obtenir cet effet, même avec les doses les plus fortes de ce poison. Il arrive le plus souvent que les mouvements du cœur subissent seulement un affaiblissement extrême et que l'organe ne reçoit plus et ne lance plus qu'une quantité tout à fait minime de sang : mais il ne cesse pas de battre ; ou du moins l'arrêt de ses battements n'a lieu qu'au bout de plusieurs heures. C'est là ce que j'ai observé dans la plupart des expériences, même lorsque je faisais usage d'un curare avec lequel j'avais parfois réussi à arrêter le cœur, en le faisant absorber à hautes doses par des grenouilles de la

même espèce et de la même taille. Pour que l'arrêt du cœur ait lieu assez rapidement, au bout d'une heure, par exemple, il faut probablement que l'absorption se fasse avec une rapidité suffisante, de telle sorte qu'il y ait, à un moment donné, et pendant un certain temps, une forte quantité du poison en circulation.

J'ai observé aussi l'arrêt du cœur, produit par de grandes quantités de curare, chez des mammifères (chiens, lapins, surmulots). Je vous citerai deux expériences, faites, l'une sur un surmulot, l'autre sur un lapin, dans lesquelles j'ai obtenu ce résultat.

Exp. VI. — Le 1er février 1866, à onze heures trente minutes, on introduit dans le tissu cellulaire sous-cutané de la partie postérolatérale du dos, chez un surmulot adulte et vigoureux, une assez grande quantité d'une très-forte solution (consistance boueuse) de curare.

Au bout de moins d'une minute, il y a un affaiblissement déjà très-marqué; après une autre minute, l'animal tombe sur le flanc et ne peut plus se relever. Il y a déjà quelques petites secousses convulsives irrégulières, et la respiration est sur le point de s'arrêter.

On met la trachée-artère à nu; on coupe accidentellement la veine jugulaire gauche, et il y a un écoulement de plusieurs gouttes de sang noir. On commence immédiatement la respiration artificielle, en insufflant, avec la bouche et au moyen d'un tube de verre introduit dans la trachée, de l'air dans les poumons. Il y a moins de trois minutes que le poison a été introduit dans le tissu cellulaire sous-cutané; les mouvements respiratoires spontanés ont tout à fait cessé.

Les battements du cœur, qui s'étaient ralentis et tellement affaiblis qu'on ne pouvait presque plus les sentir, redeviennent fréquents et assez forts sous l'influence des premières insufflations pulmonaires.

Quatre ou cinq minutes après le début de la respiration artificielle, on fait une incision de la peau de la région abdominale inférieure, et l'on introduit, par cette plaie, dans le tissu cellulaire sous-cutané, une grosse goutte de solution concentrée de curare. On continue les insufflations pulmonaires. On constate que, lorsqu'on les interrompt, il y a, au bout de quelques instants, un ralentissement notable des

pulsations cardiaques, lesquelles redeviennent fréquentes dès qu'on recommence la respiration artificielle.

A 11 h. 50 m., on ouvre l'abdomen, et l'on reconnaît alors très-nettement ce qu'on avait déjà cru voir avant cette opération, à savoir qu'il y a, quatre ou cinq fois par minute, assez régulièrement, un léger mouvement du diaphragme, bien insuffisant d'ailleurs pour produire un appel d'air dans les poumons. Il y a aussi, mais sans isochronisme avec les mouvements du diaphragme, une contraction très-prononcée des muscles de la face, du nez et des lèvres surtout. Ces mouvements (aussi bien ceux du diaphragme que ceux de la face) continuent jusqu'à midi.

A ce moment les interruptions et les reprises de la respiration artificielle produisent sur le cœur les mêmes effets qu'auparavant. Cependant, à chaque série d'insufflations pulmonaires succède une accélération des mouvements du cœur moins prononcée qu'au début, et, en somme, il y a un ralentissement de ces mouvements. On continue la respiration artificielle, en ne faisant que de très-courtes interruptions (un quart de minute pour les plus longues) : les mouvements cardiaques s'affaiblissent et se ralentissent progressivement; de temps en temps, un battement plus fort se montre au milieu d'une série de faibles pulsations.

Vers 12 h. 25 m., la région thoracique précordiale n'est pour ainsi dire plus soulevée par les mouvements du cœur. On ouvre le thorax avec des ciseaux, sans interrompre les insufflations pulmomaires. On constate que les ventricules ne se contractent plus que très-incomplètement, et qu'ils ne chassent plus dans les artères tout le sang qu'ils reçoivent des oreillettes. Les oreillettes se contractent encore régulièrement, mais plus faiblement que dans l'état normal.

A midi et demi, bien que l'on continue toujours la respiration artificielle, les mouvements des ventricules, puis ceux des oreillettes cessent tout à fait.

On remarque alors que les vaisseaux coronaires du sillon antérieur interventriculaire sont dilatés. Ils se contractent au bout d'un moment sous l'influence d'un frottement fait à l'aide des mors d'une petite pince anatomique; c'est la veine qui se contracte le plus nettement. La veine du sillon postérieur du cœur, veine qui est très-large et forme comme un véritable sinus, ne m'a pas paru se resserrer sous l'influence d'une excitation mécanique toute semblable.

Aussitôt après l'ouverture de la paroi abdominale, quarante minutes par conséquent avant l'arrêt des mouvements du cœur, on a vu que les veines lombaires contenaient du sang rouge, d'une teinte intermédiaire entre celle du sang artériel et celle du sang veineux. Cela est surtout bien appréciable pour une veine lombaire qui va se

jeter dans la veine rénale non loin de l'endroit où se jette la veine capsulaire du même côté. La veine capsulaire et la veine rénale sont remplies de sang noir ; la veine lombaire contient du sang rouge. D'autres veines lombaires contiennent aussi du sang d'une teinte tirant sur le rouge. Le sang des veines iliaques et de la veine cave inférieure est noirâtre. Il en est de même de celui de la veine porte, qui est peut-être un peu moins foncé que celui des veines iliaques.

Il y avait un pouls veineux très-net, jusque dans la veine cave inférieure.

Les veines pulmonaires se resserraient spontanément ; leur resserrement précédait immédiatement la contraction des oreillettes.

On a constaté, à l'aide du papier de tournesol, que la surface interne de l'intestin grêle et du cœcum offrait une réaction alcaline. Il en était de même pour la surface externe du cœur, du foie et des reins. La surface interne des régions pylorique et cardiaque de l'estomac (les seules examinées) présentait une réaction acide : l'estomac était rempli de foin en voie de digestion. La surface des muscles des membres antérieurs offrait une réaction à peu près neutre.

On voit que, chez ce surmulot, les mouvements du cœur se sont arrêtés, bien qu'on ait entretenu avec soin la respiration artificielle. L'arrêt du cœur a eu lieu une heure après l'introduction du curare dans le tissu cellulaire sous-cutané. Chez le lapin qui a servi à l'expérience suivante, l'arrêt du cœur a eu lieu au bout d'un temps plus court encore.

Exp. VII. — Le 27 janvier 1865, à 11 h. 43 m., on introduit, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la région dorsale d'un lapin âgé de trois à quatre mois, une grande quantité d'une forte solution de curare. Aucune douleur appréciable.

Au bout d'une minute, le lapin incline la tête vers la table, du côté droit, puis les mouvements respiratoires deviennent difficiles et cessent environ deux minutes après l'introduction du poison dans le tissu cellulaire : l'animal est tombé sur le flanc. On met immédiatement la trachée à nu, et l'on commence la respiration artificielle, à l'aide d'un tube, en soufflant avec la bouche. La veine jugulaire externe du côté gauche a été coupée, et il y a eu une hémorrhagie, peu considérable d'ailleurs. Les battements du cœur, qui étaient devenus

assez lents pendant les préparatifs de la respiration artificielle, se raniment dès que l'on commence à la pratiquer. Il y a un pouls veineux très-fort dans la veine jugulaire droite.

Trois ou quatre minutes après que l'on a commencé la respiration artificielle, on met le nerf sciatique à nu, et l'on constate, en l'irritant soit par froissement à l'aide des extrémités d'une pince anatomique, soit en le faradisant avec un appareil de Gaiffe (au bisulfate de mercure), que ce nerf a perdu toute action sur les muscles correspondants.

Vers midi, on coupe en travers le cordon cervical du grand sympathique du côté droit. La section ne produit aucun effet sur la pupille du côté correspondant, ni sur les vaisseaux de l'oreille droite qui sont très-peu dilatés. L'artère médiane longitudinale est presque effacée des deux côtés. Les artères carotides contiennent d'ailleurs très-peu de sang; elles battent à peine, et il est permis d'en inférer que le cœur lui-même n'a que des mouvements peu énergiques. On faradise le bout supérieur du cordon cervical du sympathique : il se produit une dilatation de la pupille correspondante (côté droit), dilatation faible, mais très-nette.

Bien que l'on continue la respiration artificielle, les mouvements du cœur tendent évidemment à diminuer d'énergie de plus en plus. Le nez de l'animal, qui était très-chaud quelques minutes avant le moment où l'on a sectionné le sympathique, se refroidit progressivement.

A 12 h. 15 m., on faradise de nouveau le bout supérieur du cordon cervical du grand sympathique; il y a encore une très-légère dilatation de la pupille correspondante.

A 12 h. 25 m., les mouvements du cœur, qui s'étaient ralentis de plus en plus, paraissent avoir cessé, bien qu'on ait fait la respiration artificielle presque d'une façon ininterrompue. On met le cœur rapidement à nu, en ouvrant la cavité thoracique, tout en continuant les insufflations pulmonaires. Il y a encore des mouvements vifs des oreillettes et des contractions très-incomplètes des ventricules. Le sang de l'oreillette gauche est rouge. On faradise avec un très-fort courant les bouts inférieurs des nerfs pneumogastriques coupés, à plusieurs reprises. Il n'y a aucun effet produit ni sur les oreillettes ni sur les ventricules. Les vaisseaux superficiels du cœur ne subissent aucun changement de calibre. On continue encore la respiration artificielle.

Après quelques instants, les mouvements d'ensemble des ventricules cessent et font place à des contractions irrégulières des parois. L'oreillette gauche que l'on a sous les yeux continue à battre pendant quelque moments encore ; le sang y noircit peu à peu. Enfin,

les ventricules deviennent tout à fait immobiles, et les oreillettes finissent par s'arrêter aussi, dix minutes après qu'on a mis le cœur à nu. On cesse alors d'insuffler les poumons.

Chez le chien, l'arrêt du cœur par le curare à hautes doses est plus difficile à déterminer. Cependant je l'ai observé plus d'une fois. Chez les mammifères, comme chez la grenouille, il y a probablement des condititions, non dégagées jusqu'ici, qui favorisent, dans certains cas, la production de cet effet possible de la curarisation, car le cœur résiste parfois à des doses considérables de curare : quelques-unes des expériences que je vous ai citées, parmi celles que j'ai faites sur des chiens, en témoignent d'une façon bien nette. Nous avons vu les mouvements du cœur persister, chez des chiens, dans la veine crurale desquels on avait injecté plus de trente centigrammes de curare en solution aqueuse.

L'arrêt du cœur, produit par le curare à hautes doses, est intéressant à connaître. Au début des études sur ce poison, ce fait était resté inconnu, ou, du moins, n'avait point éveillé l'attention des physiologistes. On avait été surtout frappé de la persistance des mouvements de cet organe chez les animaux curarisés ; et comme, d'autre part, on avait constaté, chez les grenouilles principalement, que les nerfs pneumogastriques avaient perdu leur action d'arrêt sur le cœur, on en avait conclu que le curare mettait hors de doute l'indépendance des mouvements cardiaques par rapport au système nerveux. La théorie qui fait dépendre les mouvements du cœur d'excitations communiquées au tissu musculaire du cœur par les parties du système nerveux avec lesquelles ce tissu est en relation, était donc, croyait-on, réfutée par

les expériences faites au moyen du curare : l'on devait, par suite, revenir à l'hypothèse qui considère les contractions rhythmiques des parois du cœur comme essentiellement indépendantes de ces parties du système nerveux ; soit que le myocarde ait en lui-même les raisons d'être de son mouvement, soit que ce mouvement trouve sa cause dans des excitations provoquées par les phénomènes nutritifs dont le tissu musculaire cardiaque est le siége, ou par le fluide sanguin avec lequel ce tissu est en contact.

Mais l'argument que l'on tirait des expériences faites au moyen du curare, loin d'être irrésistible, comme on le croyait, a perdu toute valeur, dès qu'on a reconnu que ce poison peut arrêter les mouvements du cœur.

Comme la contractilité du cœur, dans ces cas, au moment où cet organe s'arrête, n'a subi aucune modification reconnaissable, on est autorisé à supposer que cet arrêt est dû à l'action du curare sur les ganglions et nerfs excito-cardiaques. On est donc entraîné dans un sens tout à fait contraire à celui dans lequel on s'était laissé d'abord emporter, car l'on peut se croire autorisé à considérer le fait dont il s'agit comme un argument en faveur des physiologistes qui pensent que les mouvements cardiaques dépendent étroitement du jeu fonctionnel de l'appareil nerveux intrinsèque du cœur.

Pourquoi, s'il en est ainsi, ne réussit-on pas constamment à arrêter le cœur des animaux vertébrés, en faisant agir sur cet organe de fortes doses de curare? C'est là une question à laquelle il est difficile de répondre d'une façon précise ; mais le fait est incontestable. Pour ne parler que des grenouilles, il faut bien s'attendre, je

le répète, à échouer dans la plupart des expériences tentées sur ces animaux, pour arrêter le cœur au moyen du curare, à moins qu'on n'ait en mains un curare tout spécial. Ainsi, sur un grand nombre de grenouilles, non seulement j'ai injecté sous la peau et dans la cavité abdominale des quantités énormes de curare sans arrêter les mouvements du cœur ; mais encore, sur d'autres grenouilles, j'ai arrosé le cœur, mis à découvert et dépouillé de son péricarde, avec de grosses gouttes d'une solution épaisse d'un curare très-actif, et cet organe a continué à se mouvoir d'une façon rhythmique pendant plusieurs heures, parfois pendant plusieurs jours : la seule modification des mouvements du cœur consistait en une amplitude moins grande de ces mouvements. Comme je l'ai déjà dit, chez d'autres grenouilles, paraissant être dans les mêmes conditions et opérées de même, avec le même curare, le cœur, au contraire, s'est arrêté au bout de peu d'heures. Il est clair que, malgré la similitude apparente des conditions relatives aux animaux mis en expérience, c'est dans des dissemblances de rapidité d'absorption, de résistance générale, ou d'état, soit du sang, soit des tissus du cœur, qu'il faut chercher la raison des différences offertes par les résultats de ces diverses expériences.

On a étudié aussi l'action du curare sur les *cœurs lymphatiques* des grenouilles. Vous savez que J. Müller et Panizza ont découvert chez un certain nombre de vertébrés inférieurs, chez les grenouilles entre autres, des poches contractiles en communication avec l'appareil lymphatique et douées de mouvements rhythmiques.

Il y a quatre cœurs lymphatiques chez la grenouille : deux qui sont situés sur les parties latéro-supérieures du tronc, au-dessous de la partie postérieure des omoplates (il faut enlever ces os pour bien voir ces petites poches pulsatiles) ; deux autres, placés à la région supérieure et postérieure du corps, sur les côtés de la région sacro-coccygienne.

Les mouvements de ces cœurs sont tout à fait indépendants de ceux du cœur sanguin. Ils sont, en général, plus lents, et leur rhythme est beaucoup moins régulier. Les battements des deux cœurs situés au même niveau, des cœurs postérieurs par exemple, ne sont pas toujours isochrones. Leurs parois sont constituées par du tissu musculaire à faisceaux primitifs striés. Les mouvements de ces cœurs sont, jusqu'à un certain point, indépendants de l'influence de la moelle épinière, car ces mouvements persistent lorsqu'on a coupé transversalement la grenouille, à la partie tout à fait postérieure du corps, de telle sorte que le segment postérieur sur lequel sont situés les cœurs lymphatiques ne contienne plus la moindre parcelle de substance grise médullaire.

Chez les grenouilles curarisées, lorsque la dose de curare est un peu forte, les mouvements de ces cœurs, comme je l'ai montré il y a longtemps, cessent complètement. On ne les aperçoit plus, même quand on a enlevé la peau qui recouvre ces petits organes. Vous pouvez vous en convaincre en examinant cette grenouille curarisée, sur laquelle les cœurs lymphatiques postérieurs sont mis à nu : on a fixé à côté d'elle, sur la même plaque de liège, une autre grenouille non curarisée sur laquelle on a mis aussi à nu les mêmes cœurs lympha-

tiques, pour que vous ayez en même temps sous les yeux les cœurs lymphatiques animés de mouvements rhythmiques sur cette grenouille non empoisonnée et les mêmes organes devenus complètement immobiles sur la grenouille curarisée.

Lorsque la dose de curare est relativement faible, bien que très-suffisante pour paralyser tous les nerfs moteurs de l'animal, les cœurs lymphatiques ne sont pas complètement arrêtés. On ne les voit plus, comme dans l'état normal, soulever d'une façon rhythmique la peau qui les recouvre ; mais si on les met à nu en excisant cette partie du tégument cutané et si on les examine avec attention, on reconnaît qu'ils effectuent encore de légers mouvements.

Le curare exerce une influence d'un autre genre sur l'appareil lymphatique, au moins chez les grenouilles. Chez les grenouilles curarisées qui vivent, pendant plusieurs jours, dans cet état de léthargie où les plonge ce poison, on voit un liquide lymphoïde s'accumuler peu à peu dans les espaces dits *sacs lymphatiques*, par exemple dans les lacunes sous-cutanées dorsales, etc.

M. J. Tarchanoff a publié un travail intéressant sur cet effet de la curarisation[1].

Ses études ont porté principalement sur le sac lymphatique sublingual ; mais elles s'appliquent, en réalité, à tous les sacs lymphatiques. Il a vu que le liquide qui s'accumule dans ces sacs lymphatiques devient de plus en plus riche en leucocytes. M. Tarchanoff a constaté

1. Tarchanoff. *De l'influence du curare sur la formation de la lymphe et l'émigration des globules blancs du sang.* (*Archives de physiol. norm. et path.*, janvier et février 1875.)

que, en même temps que se produit cette accumulation de liquide dans les sacs lymphatiques, le sang contenu dans les vaisseaux sanguins se concentre de plus en plus; il a pu déterminer les divers degrés de cette concentration, en comptant les globules rouges à l'aide du compte-globules de M. Malassez et en montrant que leur nombre relatif augmente progressivement. Il a fait voir, en outre, que le nombre des globules blancs diminue au contraire dans le sang, au fur et à mesure que le liquide s'accumule dans les sacs lymphatiques. Les leucocytes contenus dans ce liquide sont pour la plupart bien vivants : ils exécutent des mouvements amiboïdes très-actifs. C'est aussi ce que j'avais déjà eu, à plusieurs reprises, l'occasion d'observer, en examinant le liquide des espaces lymphatiques sous-cutanés dorsaux, chez des grenouilles curarisées depuis plusieurs jours. Mais on trouve aussi un certain nombre de leucocytes morts et inertes, et plus ou moins granuleux, dans le liquide des sacs lymphatiques recueilli dans ces conditions.

M. Drozdoff avait déjà constaté que le nombre des leucocytes diminue dans le sang des grenouilles engourdies par le curare. Ces éléments pourraient même, d'après lui, disparaître complètement, de telle sorte que le sang n'en contiendrait plus. Il pense qu'ils se détruisent dans le sang, au fur et à mesure que la léthargie de l'animal curarisé se prolonge. M. Tarchanoff n'a jamais vu une pareille disparition des leucocytes du sang; il a seulement vu, ainsi que je le disais tout à l'heure, leur nombre subir une diminution considérable, et, au lieu d'expliquer cette diminution par une destruction sur place, comme le fait M. Drozdoff, il admet qu'elle est due

à un simple déplacement d'un certain nombre de ces éléments qui ont passé, par migration, du sang dans le liquide lymphatique accumulé dans les diverses lacunes sous-cutanées et autres de l'animal.

Certes, je ne nie pas la diminution des leucocytes du sang, constatée par M. Drozdoff et par M. Tarchanoff : les recherches de ce dernier observateur, faites à l'aide du compte-globules, ne peuvent laisser aucun doute. Mais cette diminution ne m'a pas paru atteindre un degré tel, qu'elle fût reconnaissable à l'aide du microscope dans les préparations ordinaires de sang. D'autre part, j'ai bien souvent examiné le mésentère de grenouilles curarisées, en répétant les expériences de M. Cohnhein sur la migration des globules blancs, et je n'ai pas vu que les phénomènes fussent bien différents, suivant que la grenouille mise en observation était curarisée depuis quelques heures ou qu'elle l'était depuis plusieurs jours. Hier encore, j'avais préparé une grenouille paralysée par le curare depuis quatre jours. L'intestin et le mésentère ayant été tirés au dehors par une plaie de la paroi abdominale, et disposés de façon à pouvoir être examinés au microscope, j'ai vu toutes les phases de la sortie des leucocytes au travers des parois des veinules et des capillaires. Or, dans les veines, on constatait une accumulation de leucocytes, sous forme de manchons appliqués contre les parois vasculaires, et les leucocytes paraissaient tout aussi nombreux que dans l'état normal. Je vous répète que je ne nie pas la réalité d'une diminution du nombre total des leucocytes dans le sang ; je dis seulement que cette diminution n'est pas, en somme, très-considérable.

Lorsque les grenouilles curarisées sortent de la léthargie où elles ont été plongées pendant un temps plus ou moins long, les sacs lymphatiques se vident peu à peu, comme le dit M. Tarchanoff, par la rentrée dans les vaisseaux sanguins du liquide extravasé et des leucocytes qu'il contient. Le sang devient donc de moins en moins concentré, et les proportions de globules rouges et de globules blancs qu'il doit contenir offrent de nouveau leur chiffre normal au bout de peu de temps.

La cause des modifications du sang et de la lymphe observées pendant la curarisation chez les grenouilles serait, d'après M. Tarchanoff, la paralysie des vaisseaux périphériques. Il y aurait, par suite de cette paralysie, une dilatation plus ou moins marquée de ces vaisseaux, d'où : stase capillaire, augmentation de la pression dans les capillaires et les veines, issue de globules blancs et de sérosité du sang, concentration de ce fluide avec diminution réelle du nombre des leucocytes qu'il contient et augmentation apparente de ses globules rouges. Le liquide séreux sorti du sang passerait dans les sacs lymphatiques, dans lesquels les leucocytes pénètreraient aussi par migration de proche en proche, grâce à leurs mouvements amiboïdes. Lorsque les effets du curare tendent à se dissiper, la paralysie des petits vaisseaux venant à cesser, les conditions de la circulation capillaire redeviennent normales, et les leucocytes des sacs lymphatiques reviennent prendre place dans le sang en suivant, par le même procédé, une route inverse à celle qu'ils avaient prise dans leur premier voyage. Il se produirait donc ainsi une sorte de balancement entre la circulation sanguine et la circulation lymphatique,

lorsque des nécessités physiologiques ou morbides l'exigeraient.

Il me semble que cette interprétation, quelque séduisante qu'elle puisse paraître, ne doit être acceptée que sous toutes réserves. Rien ne prouve que les leucocytes, contenus dans le liquide des sacs lymphatiques, s'ils proviennent du sang, y retournent après que la curarisation s'est dissipée. Rien ne prouve même que le liquide qui s'accumule ainsi dans les sacs lymphatiques, chez les grenouilles curarisées, soit du vrai liquide lymphatique. I me semble que ce liquide doit être, à plus juste titre, rapproché de la sérosité des collections séreuses hydropiques. Il faut noter que, chez les grenouilles profondément curarisées et chez lesquelles l'engourdissement dure 6, 7 ou 8 jours, on observe non-seulement cette accumulation de liquide dans les sacs lymphatiques, mais encore un véritable œdème des diverses parties du corps; et, dans le liquide de cet œdème, on trouve aussi des leucocytes (peu nombreux en général), comme dans celui des sacs lymphatiques. Peut-être dira-t-on que le liquide de l'œdème est de la lymphe, et que, par conséquent, toute la discussion se réduit à une question de mots. Mais il faudrait d'abord démontrer que la sérosité des œdèmes et le liquide lymphatique sont une seule et même humeur, et, jusqu'à présent, rien de semblable n'a été prouvé. En résumé, je crois que les observations de M. Tarchanoff, tant que cette démonstration n'aura pas été donnée, ne peuvent rien nous apprendre sur les relations qui existent entre la circulation sanguine et la circulation lymphatique.

Un dernier mot sur le liquide qui s'accumule dans

les sacs lymphatiques, chez les grenouilles curarisées. On trouve souvent dans ce liquide, lorsque la léthargie curarique dure depuis plusieurs jours, un certain nombre de corpuscules bactériformes, véritables vibrions, doués d'ailleurs de mouvements peu actifs. Quand le liquide épanché dans les sacs lymphatiques se résorbe à l'époque où les effets de la curarisation se dissipent, ces vibrions se détruisent soit sur place, soit dans le sang, s'ils y suivent le liquide résorbé.

Le curare, comme nous l'avons vu, détermine, chez les mammifères, une élévation notable de la température des extrémités. C'est une particularité facile à constater, en plaçant le réservoir d'un thermomètre en contact avec la pulpe des orteils des membres antérieurs ou postérieurs, sur un chien ou sur un cobaye, avant et après la curarisation. Cet échauffement est dû à la dilatation des petits vaisseaux cutanés et sous-cutanés, par suite de la parésie des fibres nerveuses vaso-motrices : il est tellement prononcé qu'on peut le reconnaître aisément, même à l'aide de la main, en palpant soit ces extrémités, soit les narines, soit les oreilles d'un mammifère, d'abord avant de le soumettre à la curarisation et puis après que les mouvements volontaires et les actes réflexes (dans le domaine de la vie animale) ont cessé, sous l'influence du curare, de pouvoir se produire.

Mais, en même temps que se manifeste cette élévation de température dans les parties les plus éloignées des cavités viscérales, la température des parties centrales, contrairement à ce qu'avait dit Cl. Bernard, s'abaisse d'une façon continue. Ce fait, étudié par M. Tscheschi-

chin, MM. Röhrig et Zuntz, puis par M. Riegel[1], paraît être constant. Chez les chiens, l'abaissement de la température dite centrale peut être de 2, 3, 4 et même 5 degrés; chez des mammifères de plus petite taille, l'abaissement thermique, mesuré dans le rectum, peut être beaucoup plus considérable. L'expérience suivante est un exemple bien net de cet effet de la curarisation.

Exp. VIII. — Le 15 février 1865, à 12 h. 18 m., on a introduit dans une plaie sous-cutanée, faite à la région fessière d'un cochon d'Inde adulte, une forte quantité de curare (le curare n'a pas été pesé, mais on pouvait évaluer la quantité de curare sec contenue dans la solution à 0,05). Au bout d'une minute et demie, la respiration spontanée est arrêtée. On met rapidement la trachée à nu, on l'ouvre, et l'on commence à pratiquer des insufflations pulmonaires avec la bouche, au moyen d'un tube de verre introduit dans la trachée.

On remarque, au début, que les mouvements du cœur se ralentissent quelques moments après qu'on a interrompu la respiration artificielle et deviennent plus fréquents quelques instants après qu'on a recommencé les insufflations. Il en est ainsi pendant près d'une heure. Plus tard, les insufflations n'ont plus d'autre effet que de ralentir le mouvement, au moment même où elles sont faites : mais cela pourrait bien être un résultat mécanique, un effet de la compression du cœur par les poumons dilatés; car, dès que l'insufflation cesse et est suivie de l'expiration par retour des parois à l'attitude de repos, les mouvements cardiaques reprennent immédiatement leur rapidité première.

12 h. 27 m. Le nerf sciatique gauche, qui vient d'être mis à nu et soulevé, est faradisé (appareil de Gaiffe au bisulfate de mercure). Aucun effet. Motricité abolie. Au contraire, la contractilité des muscles de la cuisse gauche paraît intacte comme celle des autres muscles.

12 h. 32 m. On faradise les deux nerfs pneumogastriques à la région du cou : il y a arrêt du cœur. On ne laisse les électrodes en

1. Franz Riegel. *Ueber den Einfluss des Curare auf die Körpertemperatur* (*Centralblatt...*, 1871 ; p. 401). M. Riegel a même vu la température s'abaisser au dessous de la normale, sous l'influence de la curarisation, chez des chiens ou des chats devenus fébricitants à la suite d'injections intraveineuses de pus.

contact avec les nerfs que pendant peu d'instants ; lorsqu'on cesse la faradisation, les battements cardiaques reparaissent et reprennent, au bout de deux ou trois minutes, leur fréquence normale. La faradisation d'un seul nerf vague (côté gauche) ne modifie pas les mouvements du cœur d'une façon notable.

12 h. 40 m. On constate que la lumière agit sur les pupilles et assez rapidement. En fermant les paupières d'un des yeux et en les ouvrant ensuite brusquement, on voit la pupille se rétrécir d'une façon notable.

Très-peu d'instants après avoir fait cette constatation, on soulève le cordon cervical sympathique du côté gauche. On le faradise. Il y a aussitôt un mouvement étendu et progressif de dilatation de la pupille. Lorsqu'on cesse la faradisation, un mouvement inverse se produit, qui ramène la pupille à ses premières dimensions Ce mouvement de resserrement est plus lent que le mouvement de dilatation. On recommence plusieurs fois de suite l'expérience, toujours avec le même résultat.

12 h. 45 m. On remarque que les intestins se meuvent en imprimant à la paroi abdominale des sortes de fluctuations lentes et peu saillantes.

12 h. 55 m. La faradisation du cordon cervical du grand sympatique du côté gauche détermine une contraction très-manifeste des vaisseaux de l'oreille correspondante. Au moment où l'on allait pratiquer cette faradisation, on voyait par transparence quelques vaisseaux très-dilatés dans l'épaisseur de l'oreille; de plus, il y avait une rougeur générale de la moitié basilaire du pavillon. Or, sous l'influence de l'électricité, cette rougeur congestive disparaît, et les rameaux et ramuscules vasculaires du pavillon se resserrent au point que quelques-uns deviennent invisibles. On recommence plusieurs fois ; même résultat, très-net chaque fois.

1 h. La faradisation des deux nerfs vagues, au cou, ne produit plus l'arrêt complet du cœur. Au même moment, la lumière agit, comme précédemment, sur la pupille, mais moins rapidement. La cavité buccale est remplie de salive ; on voit du mucus nasal accumulé à l'orifice extérieur des narines.

1 h. 15 m. La lumière agit encore sur l'iris, mais plus faiblement; la pupille de l'œil mis en expérience, après s'être élargie sous l'influence de l'occlusion des paupières, revient lentement à ses dimensions primitives. A 1 h. 25 m., les alternatives de lumière et d'obscurité n'ont presque plus d'action (réflexe) sur l'iris.

A cette même heure (1 h. 25 m.), la faradisation des nerfs pneumogastriques a encore de l'action sur le cœur; mais cette action est très-faible. Il y a un arrêt très-court, une sorte de prolongement d'une

diastole normale ; puis les battements reprennent aussitôt leur rhythme.

1 h. 30 m. On constate encore un très-léger changement des dimensions des pupilles, lorsqu'on ferme les paupières et qu'on les ouvre ensuite ; le mouvement de resserrement au moment où l'on écarte les paupières est extrêmement lent.

1 h. 45 m. Les battements du cœur sont devenus beaucoup plus lents : on en compte environ 60 par minute : ils sont d'ailleurs très-réguliers.

2 h. 35 m. La faradisation simultanée des deux nerfs vagues à la région du cou n'agit plus sur le cœur.

Dans les premiers moments de la respiration artificielle, les extrémités des membres et les narines offraient une température plus élevée qu'avant la curarisation. Plus tard, ces parties se sont refroidies, et, vers 1 heure, elles étaient notablement froides au toucher.

Dès le commencement de l'expérience, on avait étudié le pouls veineux, qui a lieu dans les jugulaires à la base du cou, et l'on avait cherché à bien préciser le rapport qui pouvait exister entre ce phénomène et le pouls artériel. Mais, au début, les battements du cœur étaient trop fréquents pour qu'on pût établir ce rapport avec quelque certitude. Ce n'est que lorsque les battements sont devenus plus lents qu'on a pu comparer ces deux pouls l'un à l'autre. Le pouls veineux est dicrote ; il y a deux diastoles qui se succèdent rapidement, la première étant la plus ample ; puis il y a un repos, et une nouvelle série de deux diastoles se produit. C'est bien au reflux du sang que ces diastoles sont dues, car une légère compression, faite tout à fait à la base du cou, supprime le pouls veineux. Pendant tout le temps de l'expérience, on a remarqué que le sang des veines, très-noir lorsque l'insufflation était interrompue depuis quelque temps, devenait brun-rouge au bout de quelques battements, quand on venait de faire plusieurs insufflations coup sur coup (veines jugulaires, veines faciales, etc.). Peut-être, à la fin de l'expérience, le sang veineux noircissait-il moins qu'au début, dans les moments où la respiration artificielle était suspendue. On a constaté d'une façon nette que la diastole de la carotide correspond à l'intervalle qui sépare la plus forte diastole veineuse de la plus faible.

A partir de 1 h. 53 m., on a pris la température dans le rectum :

1 h. 53	T. R. 25°,5 C.
1 h. 58	T. R. 25° C.
2 h. 10	T. R. 24° C.
2 h. 25	T. R. 23° C.
2 h. 35	T. R. 22° C.

On a ouvert la cavité abdominale à 3 heures moins quelques minutes. Les uretères sont très-congestionnés. L'application des électrodes sur eux y détermine une énergique contraction péristaltique et, en même temps, fait disparaître complètement la riche vascularisation de leurs parois. La congestion reparaît lorsque cesse la contraction des uretères. C'est une suite, non de la contraction des vaisseaux sous l'influence de l'électrisation, mais de leur effacement par la compression qu'exercent les fibres musculaires de la paroi de l'uretère en se contractant.

La vésicule biliaire contient une assez grande quantité de bile très-peu colorée. Sous l'influence de la faradisation directe de la vésicule, il n'y a qu'une faible contraction locale de la paroi de cette poche.

Les vésicules spermatiques se resserrent lorsqu'on les faradise.

La vessie urinaire est pleine d'urine.

On ouvre la cavité thoracique à 3 h. 5 m. Le cœur bat encore très-régulièrement et avec assez d'énergie, mais plus lentement qu'une heure auparavant. On a cherché à faire contracter les vaisseaux superficiels du sillon interventriculaire, en appliquant directement sur eux les deux électrodes de l'appareil à courants induits : il y a un faible resserrement de la partie des vaisseaux comprise entre les deux électrodes. Il n'y a eu aucun effet reconnaissable lorsque les électrodes ont été appliquées sur la veine coronaire, à la face postérieure du cœur ; le diamètre de cette veine n'a subi aucune modification.

Bien qu'on ait cessé la respiration artificielle presque aussitôt après qu'on a eu ouvert la cavité thoracique, le cœur a cependant battu encore pendant une dizaine de minutes ; il s'arrête à 3 h. 15 m.

On voit que la température des parties centrales peut s'abaisser excessivement chez les petits mammifères curarisés et soumis à la respiration artificielle. La température du rectum, chez le cochon d'Inde mis en observation dans l'expérience précédente, n'a pas été prise au début, avant l'introduction de la solution de curare dans le tissu cellulaire sous-cutané : elle devait être de 38° C. environ. Or, en une heure trente-cinq minutes, cette température s'était abaissée à 25°, 5 C., c'est-à-dire qu'elle avait diminué de 12°, 5. En deux

heures et dix-sept minutes, la température rectale avait baissé de 16° C.

Il est bien certain que l'abaissement de la température centrale est dû, en partie, chez les animaux curarisés, à l'augmentation des pertes de calorique qui ont lieu par le tégument cutané, augmentation résultant de la dilatation de tous les vaisseaux périphériques. Ces vaisseaux étant dilatés, il s'y fait une stase sanguine relative : les influences réfrigérantes ordinaires (rayonnement dans l'espace, emprunts faits par l'atmosphère ambiante aux corps plus chauds qu'elle et avec lesquels elle est en contact) agissent sur le sang qui traverse les capillaires cutanés pendant un temps plus long que dans l'état normal, et, de plus, une plus grande quantité de sang se trouve, en un moment donné, exposée à ces influences. La masse totale du sang doit donc se refroidir plus, chez un animal curarisé et soumis à la respiration artificielle, que chez le même animal non empoisonné.

Mais, comme je l'ai dit ailleurs (*Leçons sur l'appareil vaso-moteur*, t. II, p. 670), ce n'est pas là la seule cause de l'abaissement de la chaleur centrale du corps chez les mammifères curarisés : ce qui le prouve, c'est que si l'on enveloppe d'ouate un animal de cette classe, si on le curarise et si on le soumet à la respiration artificielle, il se refroidit encore, quoique un peu plus lentement que lorsqu'on n'a pas fait cet enveloppement préalable.

L'immobilisation de l'animal ; les modifications de la circulation pulmonaire, dues à la dilatation des petits vaisseaux doués d'une tunique musculaire et à l'insufflation des poumons ; l'amoindrissement du volume des

ondées sanguines, lancées par le cœur dans l'aorte et dans l'artère pulmonaire; la diminution de la quantité d'oxygène absorbée, en un temps donné, dans les organes respiratoires; l'affaiblissement de l'influence exercée sur les actes de la nutrition intime par les centres nerveux [1] : telles sont, suivant toute vraisemblance, en dehors de la condition dont je viens d'examiner l'influence, les principales causes qui contribuent à faire baisser la température centrale chez les animaux curarisés et soumis à la respiration artificielle.

Le curare exerce une influence incontestable sur les actes de nutrition intime qui s'accomplissent dans le foie. M. Cl. Bernard a constaté, depuis longtemps, que, chez les animaux curarisés et soumis à la respiration artificielle, l'urine qui s'accumule peu à peu dans la vessie est chargée de sucre. Ces animaux sont diabétiques, ou plutôt glycosuriques, pendant le temps de la curarisation.

J'ai eu bien souvent, comme tant d'autres expérimentateurs, l'occasion de confirmer ce fait. Diverses causes concourent sans doute à la production de cette glycosurie passagère. Les petits vaisseaux du foie se dilatent, comme les autres vaisseaux munis d'une tunique contractile, par suite de l'affaiblissement du tonus vasculaire,

1. La quantité d'acide carbonique exhalée par les poumons est moins considérable chez un chien curarisé que chez le même animal non curarisé. M. Jolyet, à qui l'on doit des expériences très-précises sur ce sujet, a montré que la différence est égale à un tiers de la quantité constatée chez un chien morphinisé (la morphine était employée pour immobiliser l'animal et éliminer l'influence des mouvements auxquels il aurait pu se livrer). (*Soc. de biol.*, 1875, p. 40 et suiv.).

M. Jolyet croit pouvoir tirer de ses expériences la conclusion que le tiers de l'acide carbonique exhalé par les poumons chez un chien est dû au tonus musculaire. Il est clair, comme je l'indique, qu'il y a d'autres facteurs dont il faut tenir grand compte.

qui a lieu dans toutes les parties du corps : il en résulte un état de demi-congestion du foie qui favorise sans doute la métamorphose de la matière glycogène en glycose. En second lieu, l'action des nerfs sympathiques destinés aux éléments propres du foie subit peut-être une légère excitation, analogue à celle que nous avons constatée dans les nerfs excito-salivaires, et cette excitation peut avoir pour conséquence une formation exagérée soit de cette matière glycogène, soit du ferment qui est l'agent de la métamorphose glycosique. Enfin, le sucre, qui est entraîné hors du foie par le sang des veines sus-hépatiques, doit subir une destruction moins active que dans l'état normal, parce que, d'une part, l'hématose pulmonaire entretenue par la respiration artificielle, dans ces conditions, est moins complète que dans les conditions physiologiques; parce que, d'autre part, le refroidissement progressif des diverses parties profondes du corps et l'affaiblissement de l'influx trophique des centres nerveux diminuent l'intensité de la plupart des processus de combustion intime. Il y a donc vraisemblablement, en somme, et à la fois, augmentation de la formation de sucre hépatique et diminution de la destruction de ce sucre dans les vaisseaux et dans les divers tissus du corps : d'où accumulation dans le sang et excrétion de sucre par les reins; d'où, en un mot, la glycosurie curarique [1].

Chez les grenouilles que l'on soumet à la curarisation pendant l'hiver, et chez lesquelles la respiration, qui ne

1. MM. C. Bock et F. A. Hoffmann ont fait récemment, sur des lapins, des expériences qui les ont amenés à conclure que, dans l'empoisonnement par le curare, la glycosurie est due à l'augmentation de l'activité du foie. Ils s'appuient principalement sur ce qu'ils ont vu la glycosurie, produite

se fait plus que par la peau, est réduite à son minimum d'activité, le foie semble se charger d'une quantité de plus en plus considérable de substance glycogène, et peut-être aussi d'une plus grande quantité de graisse.

On ne sait rien de bien précis relativement à l'influence de la curarisation sur la sécrétion biliaire. Je puis dire seulement que cette sécrétion persiste chez les animaux curarisés, comme j'ai pu le constater nombre de fois, en fixant dans le canal cholédoque un tube de verre ou de métal, et que les diverses circonstances fonctionnelles ou expérimentales qui peuvent modifier cette sécrétion dans les conditions physiologiques produisent encore leurs effets pendant la curarisation. Nous avons vu, au commencement de ce cours, des expériences faites à l'aide du jaborandi sur des chiens curarisés, et qui nous ont montré que cette substance produit alors une exagération de la sécrétion biliaire, comme chez des chiens non soumis à la curarisation préalable.

J'ajouterai que, chez les grenouilles qui restent dans une complète léthargie pendant plusieurs jours après avoir été curarisées, on trouve presque toujours la vésicule biliaire très-dilatée, remplie de bile, et que la bile qu'on en retire est peu colorée. Il semble y avoir, chez les batraciens, une modification de la formation biliaire, c'est-à-dire une activité moindre de la production de la matière colorante de la bile, et il y a, sans doute,

dans ces conditions, disparaître rapidement après l'interception du cours du sang allant du foie au cœur. L'augmentation de la quantité de sucre, dans le sang, aurait lieu en même temps qu'un accroissement de destruction de la matière glycogène dans le foie (*Experimental Studien über Diabetes*, anal. in *Centralblatt...*, 1875, p. 151).

en même temps un certain degré de paresse de l'excrétion de ce liquide.

La présence du sucre dans l'urine n'est pas la seule anomalie qu'offre ce liquide chez les animaux curarisés. Il est probable que la plupart des substances organiques et inorganiques qu'il contient subissent des modifications quantitatives. Non-seulement la formation des principes de l'urine dans les divers tissus de l'organisme est influencée par les altérations plus ou moins profondes que la curarisation détermine dans les phénomènes de la nutrition intime, par les conditions nouvelles de la respiration, et par les changements qui peuvent s'être produits dans le fonctionnement des reins ; mais il faut encore tenir compte du séjour prolongé du liquide dans la vessie et des modifications qualitatives qu'il peut éprouver dans ce réservoir. Nous avons vu que, chez les mammifères, l'urine séjourne dans la vessie, pendant tout le temps que dure la paralysie des muscles des parois abdominales.

La vessie n'entre alors en contraction, avec une énergie suffisante pour expulser l'urine qu'elle contient, que sous l'influence d'irritations excito-motrices expérimentales, telles que la faradisation, soit de la peau du tronc, soit d'un nerf mixte ou sensitif. Chez les grenouilles, la miction est suspendue aussi pendant toute la durée de la léthargie curarique, et l'urine s'accumule dans la vessie en si grande quantité que les poches vésicales, remplies d'un liquide limpide, incolore, se distendent parfois jusqu'à atteindre par leur fond le voisinage du cœur.

Chez les grenouilles curarisées, on a pu facilement

constater une modification qualitative de l'urine. On trouve constamment dans le liquide accumulé dans les poches vésicales, pendant la curarisation, un dépôt peu abondant, finement grumeleux, gris-blanchâtre. Lorsqu'on examine ce dépôt, on voit qu'il est constitué par un amas de fines granulations et par de très-rares bâtonnets extrêmement grêles. On y aperçoit parfois quelques tubes mycodermiques bien reconnaissables. Au milieu de cet amas, on distingue de nombreux cristaux. La substance ainsi cristallisée est évidemment de l'oxalate de chaux. Les cristaux sont des octaèdres tout à fait caractéristiques par eux-mêmes, parfois un peu tronqués sur les arêtes de leur base : les réactions chimiques auxquelles on les soumet ne peuvent laisser aucun doute sur leur nature. J'ai examiné souvent l'urine des grenouilles saines, et n'y ai trouvé que tout à fait exceptionnellement quelques cristaux d'oxalate de chaux ; la présence de ce sel dans l'urine des grenouilles curarisées est donc pour ainsi dire une anomalie due à la curarisation. Je dois dire toutefois que j'ai constaté cette oxalurie anormale chez des grenouilles ayant subi des intoxications d'une autre sorte, mais ayant offert aussi une léthargie plus ou moins prolongée. Je l'ai observée, par exemple, chez des grenouilles empoisonnées par la strychnine ou par la thébaïne. On trouve encore des cristaux d'oxalate de chaux dans l'urine des grenouilles dont la moelle a été coupée en travers quelques jours avant le moment de la recherche.

L'acide oxalique qui contribue à la production de ces cristaux se forme-t-il dans les différents points de l'organisme, et est-il simplement excrété par les reins? Cela est

possible ; mais je n'ai pas réussi à m'en convaincre. J'ai cherché si l'on trouve de l'acide oxalique, à l'état de sel ou sous une autre forme, dans le sang des grenouilles maintenues dans la léthargie curarique, pendant huit ou dix jours ; je n'en ai pas trouvé. Le résultat a été négatif aussi, lorsque j'ai examiné le liquide séreux accumulé dans les sacs lymphatiques sous-dorsaux, en le plaçant dans les conditions les plus favorables à la naissance des cristaux d'oxalate de chaux. Je n'ai trouvé qu'une fois un cristal d'oxalate de chaux dans un des reins d'une grenouille curarisée : je n'en ai jamais vu dans les autres organes (foie, rate, poumons). Le cristal rencontré dans un des reins était là, peut-être, dans les mêmes conditions, que ceux que contenait la vessie chez le même animal ; c'est-à-dire qu'il avait peut-être pris naissance aussi dans l'urine, au moment de la sortie de ce fluide hors des éléments du rein.

Il est permis de se demander si les granulations formant le dépôt grumeleux de l'urine ne sont pas des mycodermes spéciaux, ou des germes de ces mycodermes ayant joué un rôle dans la production de l'oxalate de chaux aux dépens des substances organiques contenues dans le fluide urinaire. J'ai transporté une certaine quantité de ce dépôt, dépouillé des cristaux d'oxalate de chaux, dans de l'urine de grenouilles normales, pour voir si des cristaux semblables ne se développeraient pas dans cette urine, sous cette influence ; mais le résultat de ces essais a été négatif.

Je tenais à vous signaler ces faits, parce qu'ils pourront peut-être, lorsqu'ils auront été étudiés plus com-

plètement, fournir quelques données à l'histoire de l'oxalurie chez l'homme.

Un mot encore sur les modifications de l'urine. Lorsque la curarisation a duré un certain temps, l'urine contient une quantité variable des principes toxiques du curare absorbé. Ainsi, en recueillant le liquide qu'on trouve dans la vessie d'un mammifère empoisonné par le curare et soumis à la respiration artificielle pendant deux ou trois heures, on peut, en faisant évaporer ce liquide et en insérant sous la peau d'une grenouille un peu du résidu à demi-solide obtenu de la sorte, observer chez cette grenouille tous les phénomènes de l'intoxication curarique.

Le curare n'agit pas, d'une façon nettement reconnaissable, sur l'évolution des tissus pendant la période du développement embryonnaire et fœtal. J'avais essayé autrefois d'instituer des expériences toxicologiques sur des fœtus de poule, dans diverses phases de leur développement, afin d'étudier l'action des différents poisons à ces divers moments. Mais la nécessité où l'on se trouve d'ouvrir les œufs dans une étendue assez grande pour pouvoir mettre les liquides toxiques en contact avec les tissus des embryons, et pour pouvoir étudier les effets de l'absorption de ces liquides, établit des conditions qui rendent les expériences presque impossibles, ou du moins qui altèrent singulièrement leur signification.

Après quelques tentatives infructueuses, je dus renoncer, au moins provisoirement, à mes projets, et je cherchai à poursuivre ces investigations en soumettant

des embryons de grenouilles à ces sortes d'expériences. Les résultats que j'ai obtenus sont consignés dans un travail communiqué à la Société de biologie. Je ne parle ici que de ce qui concerne l'influence du curare sur la vie embryonnaire.

J'ai placé dans des solutions aqueuses, assez faibles, de curare, des embryons de grenouilles à différents moments de leur développement.

On sait que, au moment où ces embryons se dégagent de la sphère gélatiniforme qui les enveloppe, ils sont munis de branchies extérieures, peu saillantes encore. Ces branchies s'allongent, se ramifient dans les huit à dix jours suivants; puis elles sont recouvertes peu à peu, d'arrière en avant, par un repli cutané, operculaire, qui constitue une cavité branchiale, dans laquelle les branchies subissent les phases ultérieures de leur évolution. Dans ces phases, la respiration ne peut s'opérer qu'à la condition que l'eau puisse alternativement entrer dans la cavité branchiale et en sortir; et, pour cela, il faut que l'appareil buccal et le repli cutané operculaire exécutent des mouvements qui nécessitent des contractions musculaires et des incitations nerveuses.

Lorsque les embryons de grenouilles, placés dans la solution de curare, sont parvenus à cette période de leur développement où la respiration exige l'intervention de forces musculaires mises en jeu par l'agent nerveux, ils ne tardent pas à mourir, la respiration ne pouvant pas alors entretenir une oxygénation du sang suffisante.

Quand les larves mises en expérience ont encore leurs branchies extérieures, ces branchies plongent constamment dans l'eau, et la respiration a lieu sans qu'aucun

mouvement musculaire soit nécessaire. Si l'on met ces larves dans une solution faible de curare, elles s'engourdissent bientôt, et tout mouvement de locomotion est aboli. Elles tombent au fond de l'eau, et les faibles déplacements qu'elles subissent sont dus aux cils vibratiles dont l'épithélium extérieur est muni à cette époque. L'intoxication est plus rapide, lorsqu'on a soin de faire une petite incision sur un des bords de la queue de la larve. Si l'on retire cette larve de la solution de curare, au moment où l'empoisonnement est complet, et si on la transporte dans l'eau pure, elle reviendra à la vie au bout de deux à cinq jours, en moyenne. Or, en étudiant avec soin les larves soumises à ces s[illegible]s d'expériences, on reconnaîtra facilement qu'elles [illegible]sidérablement modifiées pendant la période [illegible]rgie. Elles auront subi le même degré d'évolution que si elles n'avaient pas été curarisées. On s'en assure facilement en comparant des larves qui ont été laissées dans l'eau pure, depuis qu'elles se sont dégagées de leur sphère gélatiniforme, à d'autres larves, provenant de la même ponte, et qui ont été mises pendant une heure ou deux dans une faible solution aqueuse de curare, après qu'on a légèrement incisé un des bords de leur queue.

Cl. Bernard a fait, en même temps que moi, des expériences du même genre sur les embryons de grenouilles, et il est arrivé aux mêmes résultats. J'ai répété ces recherches, depuis lors, sur des embryons de poisson (d'eau douce), et j'ai constaté des faits qui concordent entièrement avec ceux que je viens de rappeler. Le curare paralyse donc, chez les embryons des vertébrés, les mouvements exécutés par des muscles à fibres striées, comme il

les paralyse chez les adultes. C'est là un point intéressant, car, dans l'état d'évolution encore si imparfait où se trouvaient les larves de batracien ou de poisson mises en expérience, le tissu musculaire est loin d'avoir atteint sa constitution définitive, et les fibres nerveuses sont elles-mêmes, en général, bien différentes de ce qu'elles seront un peu plus tard. Il faut cependant admettre, ce me semble, qu'aux points d'union des fibres nerveuses et des faisceaux musculaires striés, il se trouve déjà une disposition analogue à celle qui existe sans doute chez l'adulte, et que le curare peut produire dans ces points une modification telle qu'elle rende impossible la transmission des incitations nerveuses aux muscles.

D'autre part, et c'est pour m'éclairer sur ce point que ces expériences avaient été entreprises, l'intoxication par le curare n'a point d'influence, du moins à un degré bien appréciable, sur les phénomènes d'histogénèse et de perfectionnement des éléments déjà formés, qui s'accomplissent chez les embryons de vertébrés, pendant que ces embryons sont plongés dans la léthargie curarique.

HUITIÈME LEÇON

DU CURARE (*Suite et Fin*).

Emploi thérapeutique du curare. — Critique expérimentale de l'opinion d'après laquelle le curare serait un antidote de la strychnine ; l'antagonisme entre ces deux poisons n'est qu'apparent. — Traitement du tétanos par le curare. — Dans certains cas de paralysie du nerf radial, chez l'homme, on observe un état du nerf et des muscles paralysés qui est très analogue à l'état des nerfs moteurs et des muscles chez les animaux curarisés. — Le curare n'est pas la seule substance toxique qui détermine cet état des nerfs et des muscles chez les animaux empoisonnés. — La conine agit de la même façon sur ces organes. — Enumération d'autres substances toxiques qui peuvent aussi produire cet état. — La durée de la persistance de la motricité expérimentale des nerfs après la mort est à peu près la même chez les mammifères tués par des doses moyennes de curare ou tués par faradisation directe du cœur. — Au début de la paralysie d'un membre, produite, chez un chien, par injection de poudres oblitérantes dans l'artère principale de ce membre, les nerfs et les muscles y conservent une motricité et une contractilité tout à fait normales, comme au début de la paralysie curarique.

Le curare a été essayé comme agent thérapeutique. C'est dans le traitement du tétanos qu'on a tenté d'abord d'utiliser ses propriétés paralysantes. On avait étudié déjà l'influence de la curarisation sur l'empoisonnement par la strychnine : M. Harley (de Londres) avait conclu de ses expériences que l'on peut empêcher la mort chez les animaux soumis à des doses mortelles de strychnine, en leur faisant absorber du curare en certaine quantité.

Ces expériences, instituées sur des grenouilles, ont été répétées par d'autres physiologistes : l'un des premiers, j'ai cherché à vérifier les faits observés par M. Harley. Les résultats obtenus n'ont pas confirmé ceux que cet expérimentateur a publiés. On parvient bien, à l'aide du curare, à faire cesser les convulsions chez une grenouille empoisonnée par la strychnine; mais l'animal tombe alors dans l'état de mort apparente que produit la curarisation, et les dangers de cet état se substituent à ceux du strychnisme. Si la dose de strychnine injectée préalablement sous la peau est considérable, et si la dose de curare n'est pas trop forte, on voit l'animal, au bout d'un temps variable, c'est-à-dire après un, deux ou trois jours, ou même après un temps plus long encore, sortir de la léthargie curarique; mais, au fur et à mesure que la motilité renaît, les convulsions strychniques reparaissent, d'abord faibles, puis de plus en plus fortes, et elles durent aussi longtemps que si l'animal n'avait pas été curarisé. Ce résultat ne s'observe que si la quantité de strychnine absorbée n'a pas été excessive : car, dans ce cas, la mort apparente, produite par le curare, ne tarde pas à se transformer en mort réelle. Le curare, en somme, ne fait que voiler les phénomènes spasmodiques de l'intoxication strychnique ; les grenouilles strychnisées, puis curarisées, offrent un état de résolution musculaire générale, tout à fait semblable à celui auquel donne naissance la strychnine, par elle seule, lorsqu'elle est absorbée à forte dose. Nous verrons, en effet, que les grenouilles peuvent être plongées par la strychnine dans une léthargie entièrement comparable à celle que détermine le curare. Seulement, la léthargie due à la strychnine se dissipe

plus promptement que celle qui est produite par le curare.

Quelque énergique que soit l'action de la strychnine sur les grenouilles, elle ne tue d'ailleurs ces animaux qu'à très-forte dose. Même lorsque les convulsions font place rapidement à une paralysie généralisée avec abolition des mouvements respiratoires, la mort est bien loin d'être la terminaison ordinaire de l'empoisonnement. Il serait donc difficile, en tout cas, de s'assurer si le curare peut empêcher les effets mortels de la strychnine chez les batraciens.

Chez les mammifères, les conditions ne sont plus les mêmes. L'empoisonnement par la strychnine, dès que la quantité absorbée est tant soit peu forte, donne constamment la mort; et cette terminaison a lieu par asphyxie, les convulsions des muscles de l'appareil respiratoire (thorax, larynx) empêchant d'une façon absolue les mouvements de cet appareil. Or, on conçoit que le curare, en paralysant l'action des différents nerfs, de ceux qui innervent les muscles de l'appareil respiratoire, comme de ceux qui se rendent aux divers autres muscles (à faisceaux primitifs striés) du tronc et des membres, puisse s'opposer à cette asphyxie terminale, mais à deux conditions, tout au moins : l'une, c'est que la dose de curare absorbée sera assez forte pour donner lieu à cette paralysie généralisée, et l'autre, c'est que l'on soumettra l'animal à la respiration artificielle jusqu'au moment où les effets de la curarisation se seront dissipés.

On sait que les muscles de l'appareil respiratoire sont au nombre de ceux qui se paralysent en dernier lieu sous l'influence du curare. Si l'on ne poussait pas la curari-

sation assez loin, ces muscles conserveraient encore leurs mouvements, et le danger de l'asphyxie spasmodique ne serait pas entièrement écarté. Cependant le simple affaiblissement des contractions des muscles de l'appareil respiratoire rend les crises d'asphyxie spasmodique moins durables et moins périlleuses, de telle sorte que si l'on était certain de pouvoir régler l'administration du curare de façon à n'en faire absorber que juste la dose nécessaire pour obtenir ce résultat, c'est-à-dire l'affaiblissement des mouvements respiratoires, on pourrait sans doute, dans beaucoup de cas, empêcher l'action léthifère de la strychnine. Mais ce degré est difficile à atteindre avec précision, et il est certainement préférable, dans les expériences, de curariser complètement l'animal dès que la strychnine a été mise à même d'être absorbée, et de combattre, au moyen de la respiration artificielle, l'asphyxie paralytique déterminée par le curare.

Le curare, d'ailleurs, aidé de la respiration artificielle, ne pourra préserver de la mort un mammifère strychnisé que si la curarisation détermine la paralysie des muscles à fibres striées, avant que les premiers accès de strychnisme se déclarent; car la mort peut avoir lieu dès le premier ou le deuxième accès. D'un autre côté, ce traitement sera inefficace si la quantité de strychnine introduite dans l'organisme est très considérable. Bien que la curarisation empêche absolument les manifestations de l'intoxication strychnique; bien que la strychnine puisse s'éliminer en grande partie dans la vessie urinaire pendant la durée de la paralysie curarique et de la respiration artificielle, il est certain qu'une fois les effets du

curare dissipés, les accès convulsifs reparaîtraient, violents encore et tout aussi menaçants pour la vie qu'avant l'absorption de ce dernier poison : d'autre part, la strychnine, lorsqu'elle est absorbée à haute dose, paraît déterminer dans les centres nerveux cérébro-spinaux des modifications tout à fait incompatibles avec le maintien de la vie. En outre, dans de tels cas, les effets de la strychnine peuvent s'ajouter à ceux du curare pour léser l'innervation cardiaque, et la mort peut avoir lieu par arrêt du cœur — ce qui n'est pas rare — pendant même que l'animal strychnisé, puis curarisé, est soumis à la respiration artificielle.

Il était nécessaire de vous rappeler ces quelques données : vous pouvez maintenant juger par vous-mêmes de la valeur des essais thérapeutiques qui ont été faits à l'aide du curare dans le traitement du tétanos.

M. Vella soumit à l'action du curare, par absorption cutanée, un patient atteint de tétanos : la guérison eut lieu. Cet essai fut bientôt suivi de tentatives du même genre, dont plusieurs ont été faites en France. Dans la plupart des cas, le curare n'a ni empêché, ni retardé l'issue fatale. Les succès ont été extrêmement rares. Et encore comment doit-on les interpréter? Le tétanos, même traumatique, n'est pas fatalement mortel. On voit des blessés, atteints de cette redoutable complication, guérir, quel que soit le traitement employé, et même sans traitement spécial : par conséquent, l'on ne doit que sous toutes réserves attribuer la guérison à la thérapeutique à laquelle on a eu recours. Pour savoir exactement à quoi s'en tenir sur le degré d'efficacité d'un traitement du tétanos, tant qu'il s'agira d'un trai-

tement à succès éventuels et plus ou moins discutables, il faut prendre pour point de départ une statistique nombreuse permettant d'évaluer approximativement la mortalité relative de cette affection, et rechercher si les moyens thérapeutiques essayés augmentent le nombre proportionnel des guérisons. Je suis bien tenté de croire, d'après l'ensemble des tentatives faites à l'aide du curare, que la curarisation, telle du moins qu'elle a été employée jusqu'ici, n'a eu aucune influence favorable sur l'issue du tétanos.

Les résultats auraient-ils été différents, si l'on avait poussé la curarisation jusqu'à rendre nécessaire la respiration artificielle? Je ne pense pas. Je sais bien que l'on pourrait, en introduisant un tube par la bouche dans la trachée, au travers de l'orifice supérieur du larynx, établir la respiration artificielle sans être obligé de pratiquer la trachéotomie. Mais ne serait-ce pas là encore une entreprise bien osée, pour ne pas dire plus, que de curariser un homme jusqu'à abolition de la respiration spontanée, sans savoir si quelque accident ne viendra pas rendre impuissants tous les efforts faits pour établir et entretenir la respiration artificielle?

Je crois qu'il faut se borner à produire, à l'aide du curare, un affaiblissement assez prononcé des puissances nervo-musculaires de la respiration, pour atténuer, autant que possible, les dangers d'asphyxie auxquels les crises spasmodiques généralisées exposent le tétanique; mais le degré de curarisation auquel il faut atteindre pour cela est difficile à obtenir, car il est sur la limite du point au delà duquel la substance toxique détermine l'arrêt de la respiration spontanée. Je ne

crois pas que, dans les tentatives de traitement du tétanos par le curare, on ait jamais cherché à atteindre ce degré de curarisation qui précède immédiatement la phase de la résolution musculaire généralisée. Il me semble qu'on a agi sagement en n'allant pas jusque-là ; mais, s'il en est ainsi, si l'on n'a même pas obtenu l'affaiblissement fonctionnel de tous les nerfs destinés aux muscles à faisceaux primitifs striés, peut-on penser que l'on ait été réellement utile au malade ? A-t-on pu détourner le danger de l'asphyxie spasmodique ? Il est permis d'en douter. Tout au plus aura-t-on diminué certains phénomènes, tels que le trismus ; ce qui aura facilité l'ingestion des boissons et des substances nutritives [1].

Pour bien apprécier les effets du curare et les doses auxquelles on peut l'employer sans danger de mort sur l'homme, il convient de lire l'intéressant mémoire que MM. Voisin et Liouville ont consacré à l'étude de ces effets. C'est sur des épileptiques qu'ils ont essayé l'action du curare. Ils ont cherché quelle pouvait être l'influence de cet agent toxique pour arrêter, affaiblir

1. Cette discussion de l'emploi du curare dans le traitement du tétanos a perdu une grande partie de son intérêt, aujourd'hui que l'on a en main un moyen thérapeutique évidemment plus efficace que le curare. Je veux parler du chloral hydraté. Ce nouvel agent est bien loin d'être un remède héroïque, et le nombre de guérisons qui peuvent lui être attribuées est très restreint. Mais son utilité dans le tétanos traumatique me paraît incontestable. Non seulement il peut atténuer ou même faire cesser les crises spasmodiques sans engendrer les dangers auxquels exposerait une curarisation suffisante pour produire le même effet; mais encore, en abolissant la sensibilité par son action sur la moelle épinière, il peut s'opposer, jusqu'à un certain point, à l'influence pernicieuse qu'exercent sur les éléments propres de la moelle épinière les irritations émanées de la blessure qui a donné naissance aux accidents du tétanos. Je n'ai pas besoin de dire que le curare, qui respecte la sensibilité, ne peut exercer aucune action de ce genre. L'hydrate de chloral, en un mot, modère peut-être la marche de la myélite parenchymateuse du tétanos ; le curare, sous ce rapport, est tout à fait impuissant.

ou prévenir les crises d'épilepsie. Le curare qu'ils ont employé tuait les lapins, à la dose de 2 milligrammes et demi, par injections hypodermiques. Ils ont injecté dans le tissu cellulaire, chez les hommes qu'ils ont soumis à leurs essais thérapeutiques, des doses de curare variant d'un à quinze centigrammes. Ils ont observé le prolapsus des paupières supérieures, du strabisme, de la diplopie, des tremblements fibrillaires dans les différents muscles, et, en outre, des phénomènes analogues à ceux de la fièvre, c'est-à-dire des frissons suivis de chaleur, puis de sueurs, une augmentation notable de la température axillaire, une accélération bien marquée des mouvements du cœur et de ceux de la respiration ; de la polyurie, un certain degré de glycosurie, et enfin, dans quelques rares cas, un affaiblissement musculaire, accusé surtout dans les membres inférieurs.

Les différences qui existent entre ces effets et ceux que l'on a constatés chez les mammifères tiennent surtout à ce que, chez ceux-ci, les études ont été faites pendant la curarisation complète, tandis que, chez l'homme, les troubles fonctionnels ont été observés surtout dans la période qui précède celle du collapsus général.

MM. Voisin et Liouville pensent que le curare a modifié d'une façon heureuse quelques cas d'épilepsie.

On voit, par les expériences de ces médecins, quelles sont les doses de curare qu'il faudrait injecter dans le tissu cellulaire d'hommes atteints de tétanos, pour obtenir un affaiblissement général des muscles. Il est nécessaire d'ajouter, avec eux, que l'on doit procéder par doses fractionnées et successives. Il faut laisser

vingt à trente minutes d'intervalle entre deux injections consécutives.

On a encore essayé l'action du curare dans des cas de tic douloureux de la face, de chorée, de rage, d'empoisonnement par la strychnine, etc. [1]. Dans ces divers essais, le curare n'a pas été employé d'une façon assez méthodique pour qu'on puisse assurer qu'il ait agi d'une façon quelconque. On peut dire, du reste, que ces essais, sauf peut-être celui qui est relatif à l'intoxication par la strychnine, ne trouvent pas leur raison légitime dans les données de l'histoire physiologique du curare.

Pour terminer cet abrégé de l'histoire du curare, je vous dirai quelques mots d'une paralysie qui n'est pas rare chez l'homme et dans laquelle on observe un état des nerfs et des muscles paralysés, analogue à l'état de ces organes chez les animaux curarisés. Je veux parler de la paralysie, dite rhumatismale, du nerf radial. Dans les cas ordinaires de cette sorte de paralysie, les muscles innervés par le radial ont conservé leur contractilité entièrement intacte : je me suis assuré, à l'aide de l'appareil à chariot (permettant de graduer les courants induits saccadés), que la contractilité des muscles de la face dorsale de l'avant-bras est *au moins* aussi vive du côté paralysé que du côté sain. Si, au contraire, on soumet à la faradisation le nerf radial, en l'électrisant au travers des tissus, au niveau de l'interstice qui sépare le muscle long supinateur du muscle brachial antérieur, à la

1. Voir M. H. Beigel, *Emploi thérapeutique du curare et de la curarine* (Anal. in *Archives générales de médecine*, 1868, II, p. 352); Du Cazal, *Du curare et de son emploi thérapeutique* (Thèse de Strasbourg, 1869, p. 328).

partie inférieure et antéro-externe du bras, on reconnaît facilement que cette faradisation, lorsqu'elle est faite du côté non paralysé, provoque une forte contraction de tous les muscles animés par ce nerf; tandis que, du côté paralysé, l'électrisation du nerf radial pratiquée exactement de la même façon ne détermine aucune contraction des muscles correspondants.

La paralysie radiale, dans ces cas; paraît donc due à une impuissance de l'action du nerf radial sur les muscles qu'il innerve. Or cette impuissance pourrait tenir à ce que le nerf n'est plus excitable. Mais il me semble impossible que ce soit là le véritable mécanisme de cette paralysie. En effet, c'est d'ordinaire sous l'influence de l'exposition de l'avant-bras au froid humide que survient la paralysie radiale, et l'on peut admettre que cette influence, si elle atteint les fibres nerveuses elles-mêmes de façon à leur faire perdre leur excitabilité, doit agir d'une manière uniforme sur les différentes fibres dont se compose le nerf, c'est-à-dire non seulement sur les fibres nerveuses motrices, mais encore sur les fibres sensitives et sur les fibres sympathiques (vaso-motrices ou autres). Les fibres nerveuses sensitives et sympathiques contenues dans le nerf radial n'ont évidemment pas perdu leur excitabilité dans la plupart des cas, car la sensibilité des parties innervées par ce nerf persiste le plus souvent au degré normal, et des actions vaso-motrices réflexes, constrictives ou dilatatrices, peuvent être provoquées dans les différents points de la peau de la face dorsale de l'avant-bras et de la main. C'est là ce qui m'a amené à penser que l'excitabilité des fibres motrices du nerf radial est intacte dans les cas de paralysie radiale, dite *a frigore*. Si cette

manière de voir est exacte, on doit chercher l'explication de cette paralysie ailleurs que dans une abolition de l'excitabilité ou de la conductibilité des fibres motrices du nerf (le raisonnement est le même pour la conductibilité que pour l'excitabilité). On peut admettre, je crois, que le nerf radial est, dans ces cas, dans un état analogue à celui que produit la curarisation. Ses différentes fibres ont conservé leurs propriétés physiologiques, comme les éléments musculaires ont conservé leur contractilité; mais, au point de rencontre des fibres motrices et de la substance contractile des faisceaux musculaires primitifs, il s'est produit une modification qui empêche les excitations transmises par les fibres nerveuses motrices de se communiquer à ces faisceaux.

J'ai constaté récemment une autre particularité de la paralysie radiale *a frigore,* qui la rapproche aussi de la paralysie curarique. Un des élèves de mon service M. Vicente, en électrisant le nerf radial, dans un cas de ce genre, après avoir soumis les muscles animés par ce nerf à une faradisation de plusieurs minutes de durée, a remarqué que l'électrisation de ce nerf, qui ne donnait pas lieu à la plus légère contraction musculaire avant que l'on eût excité les muscles, provoquait des contractions très-nettes de ces divers muscles après l'électrisation qu'on leur avait fait subir. La volonté n'avait, au contraire, aucune action sur les muscles innervés par le radial, à ce même moment [1]. L'état physiolo-

1. Dans les premiers jours qui ont suivi celui où cette remarque avait été faite, la faradisation du nerf radial, du côté de la paralysie, ne provoquait aucune contraction musculaire, tant que l'on n'avait pas soumis les muscles de la région postérieure de l'avant-bras à une électrisation un peu prolongée. Plus tard, lorsque l'amélioration a commencé, la fara-

gique des fibres motrices du nerf radial pouvait donc être rapproché alors de celui que présentent, chez les mammifères, les fibres motrices de tous les nerfs de la vie animale, dans la première période de la curarisation. Nous avons vu, en effet, que, dans cette période, qui ne dure d'ailleurs qu'un certain nombre de minutes, la faradisation de ces fibres motrices détermine encore des contractions musculaires, tandis que leur mise en activité par les incitations encéphaliques ou médullaires n'a plus d'action sur les muscles.

Comment cette modification des points de communication entre les fibres nerveuses motrices et la substance propre des faisceaux musculaires se produit-elle dans la paralysie radiale dite *a frigore?* Il est difficile d'admettre que cette paralysie soit due, dans tous les cas, à une compression exercée sur le nerf radial. Non pas que je nie l'existence de cas de ce genre, où le malade est atteint de paralysie radiale pour avoir dormi quelques heures, la tête reposant sur le bras, et le bras appuyant, par sa face postéro-interne au niveau du trajet du nerf radial, sur le dossier d'une chaise ou sur le bord d'un lit, etc. Mais je ne crois pas que ce puisse être là une théorie générale de la paralysie du nerf radial. L'expérimentation, telle du moins qu'elle a été faite jusqu'ici, démontre que la compression des nerfs ne donne lieu à une paralysie persistante des muscles animés par ces

disation d'emblée du nerf radial donnait lieu à des contractions musculaires bien nettes, mais plus faibles que celles que suscitait l'électrisation du nerf radial du côté opposé. Même dans cette période, la volonté n'avait pas recouvré son action sur les muscles animés par le radial. Ce n'est que plus tard encore, et peu à peu, que les mouvements volontaires sont devenus possibles.

nerfs qu'en produisant une altération des nerfs comprimés, et, consécutivement, un travail atrophique dans les muscles correspondants, travail accompagné d'un affaiblissement très considérable de la contractilité de ces muscles. Des observations cliniques, exemptes de toute incertitude, parlent dans le même sens. C'est effectivement une paralysie musculaire avec atrophie des muscles paralysés et des nerfs qui les animent que l'on constate lorsque les nerfs du membre supérieur ont été comprimés dans des cas de luxation de l'épaule, dans des cas de tumeurs situées sur le trajet du plexus brachial, ou encore lorsque la compression a été opérée par des béquilles, etc. Dans ce dernier cas, par exemple, une paralysie accompagnée d'atrophie musculaire peut se manifester à la suite d'une compression d'une durée relativement courte. J'ai vu, chez une femme atteinte d'arthrite rhumatismale d'un genou, et qui, pour une affaire urgente, avait été forcée d'aller à une certaine distance de son domicile, en faisant usage d'une béquille, une paralysie du nerf cubital, avec atrophie consécutive des muscles correspondants de l'avant-bras et de la main, se montrer, du côté où la béquille portait sous l'aisselle, après une marche pénible de deux heures environ. Cette paralysie et l'atrophie musculaire concomitante n'avaient pas complètement disparu au bout d'un an, malgré le traitement par l'électricité, continué presque sans interruption pendant plusieurs mois.

Il semble donc que, dans les cas où la paralysie du nerf radial existe sans diminution de la contractilité des muscles animés par ce nerf et sans la moindre atrophie de ces muscles, la compression ne puisse pas être consi-

dérée comme la cause de cette paralysie. C'est à un autre mécanisme que l'on doit sans doute attribuer la paralysie radiale, dite rhumatismale, ou *a frigore*. Quel peut être cet autre mécanisme? Il paraît difficile d'admettre une action directe du froid sur les extrémités intra-musculaires du nerf paralysé. On est donc entraîné à se demander si le refroidissement de la peau, dans les régions innervées par le radial, ne pourrait pas, par action réflexe, agir sur les fibres motrices de ce nerf ou du moins, par leur intermédiaire, sur les points d'union entre leurs extrémités périphériques et la substance contractile des faisceaux musculaires primitifs. Mais c'est là une hypothèse qui prête à bien des objections. Du reste, il faut bien le dire, le sujet n'a pas encore été suffisamment approfondi; les effets possibles de la compression des nerfs, faite dans des conditions diverses, n'ont pas été complètement étudiés; et, par conséquent, ce sont de nouvelles investigations qu'il faut, et non des suppositions sans bases assurées.

Toujours est-il que le fait de l'intégrité de la contractilité musculaire, dans les cas de paralysie radiale, attribuée à l'influence du froid, est hors de toute contestation. Cette autre particularité que j'ai signalée, à savoir que, dans ces mêmes cas, il peut y avoir impuissance de l'action des fibres motrices du nerf radial sur les muscles auxquels ce nerf se distribue, a été constatée par d'autres médecins. Je puis citer, comme exemple, une observation recueillie en 1873, à l'hôpital Cochin, dans le service de M. Bucquoy par M. Hanot, alors interne dans ce service.

Obs. I. — Dans ce cas, il s'agissait d'un homme robuste, âgé de vingt-huit ans, qui, à la suite d'une nuit pendant laquelle il avait dormi, en laissant ouverte la fenêtre de sa chambre, se réveilla avec une paralysie des muscles animés par le nerf radial droit. Il entra à l'hôpital le lendemain et fut examiné le surlendemain avec soin. Il n'y avait qu'une légère diminution de la sensibilité cutanée, dans tous ses modes, sur l'avant-bras et principalement sur la main. La contractilité de tous les muscles de la face dorsale de l'avant-bras était intacte. On soumit le nerf radial droit, dans son trajet entre le long supinateur et le brachial antérieur, à l'action d'un courant faradique intense, et l'on ne provoqua aucune contraction des muscles auxquels se rend ce nerf. La faradisation du nerf radial gauche, pratiquée de la même façon, donnait lieu au contraire à une contraction très nette des muscles correspondants.

J'ajouterai que, dans d'autres cas, on peut observer, dès le début, cet état particulier sur lequel j'appelais tout à l'heure l'attention et que je n'avais noté qu'après un certain temps de traitement. Je fais allusion à ce cas, cité plus haut, dans lequel la paralysie radiale persistait, alors que la faradisation du nerf radial pouvait provoquer de fortes contractions des muscles animés par ce nerf. Voici une observation qui démontre que la paralysie radiale peut offrir ce caractère pendant toute sa durée.

Obs. II. — *Paralysie du nerf radial gauche.* — X..., âgé de vingt-trois ans, de bonne santé. Le 4 avril 1877, il s'endort sur un banc, vers minuit et demi, dans une chambre sans fenêtre ouverte. Il dort jusqu'à six heures et demie du matin, et se réveille, couché sur le banc, le ventre en bas, et la tête reposant sur le bras, un peu au-dessus du coude, le membre étant plié sous la tête. A son réveil, il a le membre supérieur gauche tout à fait engourdi; il y ressent des fourmillements et est dans l'impossibilité de mouvoir la main. Les doigts sont à demi fléchis, comme un peu contracturés.

6 *avril.* — La paralysie de la main persiste. Il consulte M. Maurice Raynaud. On soumet son nerf radial gauche à l'électricité faradique; les deux excitateurs sont placés à faible distance l'un de l'autre sur le trajet du nerf: les muscles animés par le radial entrent immédia-

tement en contraction. On constate que la sensibilité est intacte : le malade éprouve encore des fourmillements.

On faradise les muscles chaque jour à partir du 6 avril. Les fourmillements diminuent peu à peu; c'est dans le pouce qu'ils persistent le plus longtemps. Le 10 avril, ils ont tout à fait disparu. C'est vers ce jour-là aussi qu'à cessé complètement la sorte de demi-contracture qu'on avait remarquée dans les doigts.

15 *avril*. — Ce malade vient me voir à mon laboratoire. La main gauche est pendante et le malade ne peut lui imprimer aucun mouvement : il peut, au contraire, écarter ou rapprocher ses doigts au moyen des interosseux.

Faradisation à l'aide de l'appareil à charriot et de la pile de Grenet (moyen modèle). Un des excitateurs (à bout olivaire) étant sur le trajet du nerf radial gauche entre le biceps et le brachial antérieur et l'autre excitateur étant appliqué plus haut, sur le triceps, on détermine un relèvement de la main avec forte saillie de l'extenseur commun et de l'extenseur propre du pouce, avec écartement des doigts. On obtient cet effet, au plus faible degré, lorsque la bobine au fil induit a glissé sur la coulisse jusqu'à 0 m. 100 de son point de départ. Du côté droit, on obtient le même effet avec un écartement de 0 m. 103 : la différence est donc insignifiante. Pour les muscles de la face postérieure de l'avant-bras, la contractilité est mise en jeu par le même minimum de courant, à gauche et à droite.

Revu le 20 avril, ce jeune homme est dans le même état.

26 *avril*. — Il a été faradisé chaque jour à l'hôpital : il y a encore une paralysie complète des muscles innervés par le radial. On électrise le nerf radial au laboratoire. On constate encore les mêmes particularités que le 15 et le 20 avril. Il n'y a réellement presque aucune différence entre la motricité du nerf radial gauche et celle du nerf radial droit; cependant s'il existe une différence, ce serait le nerf radial droit qui aurait un peu plus d'action sur les muscles correspondants que le nerf radial gauche. Lorsqu'on faradise le nerf, soit à droite, soit à gauche, il y a extension de la main sur l'avant-bras, écartement des doigts, abduction du pouce et rotation légère du poignet de façon à relever le bord radial de la main, celle-ci dans la pronation.

On obtient des raies rouges sur le dessus de la main ou sur la face dorsale de l'avant-bras, aussi bien à gauche qu'à droite, en frottant vivement la peau avec l'ongle.

29 *avril*. — Amélioration réelle. Le malade, en fermant la main tenue en pronation, peut relever un peu le poing deux ou trois fois; d'autres tentatives sont faites sans succès. Les muscles animés par

le nerf radial se contractent sous l'influence de la faradisation de ce nerf, du côté droit et du côté gauche : le minimum de courant nécessaire pour provoquer l'effet est le même pour l'un et l'autre membre; mais la contraction a lieu, ce semble, plus immédiatement à droite qu'à gauche après l'application des excitateurs sur le nerf radial.

6 *mai*. — Le malade a constaté pour la première fois, dans la matinée, qu'il pouvait relever un peu la main placée en pronation, en laissant les doigts étendus.

8 *mai*. — Le mouvement d'extension de la main sur l'avant-bras s'exécute avec plus de facilité et il est plus étendu. Le malade peut mettre sa main sur le même plan que la face dorsale de l'avant-bras; il serre beaucoup p'us fortement de la main gauche que lors du dernier examen : il est évidemment en voie de prochaine guérison.

Ce fait confirme donc celui que j'ai cité plus haut : il montre bien comme celui-là, que l'on peut observer chez l'homme une sorte de paralysie périphérique des mouvements volontaires, dans laquelle, bien que la motricité expérimentale des nerfs soit conservée et intacte ou à peu près, ainsi que la contractilité musculaire, les incitations émanées des centres nerveux ne peuvent point mettre les muscles en contraction, par l'intermédiaire des nerfs moteurs.

Comme je vous le disais dans une précédente leçon, le curare n'est pas la seule substance qui produise l'abolition de l'action des nerfs sur les muscles, en laissant persister les propriétés physiologiques des fibres nerveuses motrices et celles des faisceaux musculaires primitifs.

Le principe toxique de la ciguë (*conicine*, *cicutine*, ou *conine*) détermine le même effet. Les recherches de M. Kölliker (1856) ne laissent aucun doute à cet égard.

Elles ont été confirmées du reste par celles de divers expérimentateurs ; entre autres par celles que MM. Martin-Damourette et Pelvet ont consignées dans leur important mémoire sur la ciguë et son alcaloïde [1]. J'ai eu l'occasion aussi, il y a plusieurs années, de faire quelques expériences sur l'action de la cicutine, et j'ai obtenu les mêmes résultats. Ce n'est pas à dire que les phénomènes de l'intoxication par le principe actif de la ciguë soient semblables de tout point à ceux de l'intoxication par le curare. Bien loin de là ; il y a des différences considérables entre les symptômes de ces deux sortes d'empoisonnement, ainsi qu'on peut le voir dans le travail de MM. Martin-Damourette et Pelvet. Je ne parle pas, bien entendu, des différences que présente l'action locale de la conine et celle du curare, la première de ces substances étant très irritante, tandis que la seconde ne l'est pas : je laisse de côté aussi cette différence signalée par MM. Martin-Damourette et Pelvet, — différence qui se rattache évidemment à la précédente — entre l'influence de la conine et celle du curare sur les hématies, lorsque ces substances sont mêlées directement au sang, sur une plaque de verre. Il est peu important, à notre point de vue, que la conine, dans ces conditions, altère les globules rouges tandis que le curare les laisse intacts. Ce que nous cherchons, c'est la comparaison entre les effets physiologiques de ces deux substances, lorsqu'elles sont absorbées par le tissu cellulaire sous-cutané ou par la

1. Martin-Damourette et Pelvet, *Etude de physiologie expérimentale et thérapeutique sur la ciguë et son alcaloïde.* Paris, 1870 (1-156). — Voir aussi Jolyet et Pélissard, *Expériences sur la cicutine* (*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 1868, p. 140). — Dujardin-Beaumetz, *Sur les propriétés physiologiques el thérapeutiques des sels de cicutine et, en particulier, du bromhydrate de cicutine* (*Bull. général de thérap.*, 1877, p. 1).

membrane muqueuse des voies digestives. Or, quand la conine est absorbée de la sorte, elle ne détermine pas plus de modifications des globules rouges du sang que les solutions aqueuses du curare.

Quelles que soient les différences que présentent les symptômes de l'intoxication par le curare et par la cicutine, il n'en reste pas moins vrai que l'action terminale de ces deux poisons est la même : on observe, en effet, surtout chez les grenouilles soumises à ce genre d'intoxication, que les nerfs moteurs ont perdu toute action sur les nerfs, comme chez les grenouilles curarisées, et que, de même que chez celles-ci, les muscles ont conservé leur irritabilité.

De nouvelles recherches ont été faites, dans ces derniers temps, sur l'action physiologique de la conine et de ses sels. Je citerai, entre autres publications sur ce sujet, la thèse de M. Tiryakian [1] et celle de M. Tuloup [2], le mémoire de M. J.-L. Prevost (de Genève) [3].

M. Tiryakian a étudié la conine et le bromhydrate de conine. Il a montré que la toxicité de ces substances n'est pas en réalité aussi forte qu'on l'avait admis. Il s'est cru autorisé par les résultats de ses expériences à déclarer « que la conine extraite du *conium maculatum*, quand elle est dépouillée de son huile essentielle, n'a aucune action sur les nerfs moteurs. » Les expériences

1. H. Tiryakian, *Etude expérimentale et clinique sur la conine et ses sels.* Thèse de Paris, 1878.
2. G.-Ph. Tuloup, *Etude historique de la grande ciguë et de son alcaloïde, la conine. Du bromhydrate de conine; son emploi en thérapeutique.* Thèse de Paris, 1879.
3. J.-L. Prevost, *Recherches relatives à l'action physiologique du bromhydrate de conine* (*Archives de physiologie normale et pathologique*, 1880, p. 40).

qu'il a faites à l'aide du bromhydrate de conine l'ont conduit à une conclusion toute semblable pour l'influence de ce sel sur les nerfs moteurs.

M. J.-L. Prevost a cherché à vérifier l'exactitude des faits publiés par M. Tiryakian. Il a constaté, contrairement aux conclusions de cet expérimentateur, que le bromhydrate de conine agit bien réellement sur les nerfs moteurs comme le curare.

Bien que je n'aie pas l'intention de présenter un tableau complet des effets de la conine et de ses sels, je ne puis pas me dispenser de consigner ici les principaux résultats du très intéressant travail de M. Prevost. Ce physiologiste s'est assuré d'abord que le bromhydrate de conine agit sur les nerfs moteurs comme le curare et respecte, comme cette substance toxique, le fonctionnement des nerfs sensitifs. Chez les mammifères et les oiseaux, pour obtenir l'abolition de l'action des nerfs moteurs sur les muscles, il faut, de même que pour le curare, soumettre les animaux à la respiration artificielle, lorsque les mouvements respiratoires sont sur le point de s'arrêter. L'abolition de l'action des nerfs moteurs exige, chez la grenouille, l'injection sous-cutanée d'une dose de $0^{gr},01$ à $0^{gr},02$; chez le pigeon, de $0^{gr},10$ environ; chez le coq, de $0^{gr},25$; chez le lapin, de $0^{gr},25$ à $0^{gr},30$; chez le chat, $0^{gr},30$. Les nerfs sensitifs conservent leur fonctionnement chez les animaux coninisés.

Une particularité remarquable de l'action de la conine, qui avait dejà été indiquée par d'autres expérimentateurs, en particulier par MM. Jolyet, Cahours et Pélissard, est mise en lumière par M. Prevost : c'est l'influence très puissante de cette substance sur les fibres cardiaques des

nerfs accessoires (fibres contenues dans les nerfs vagues). Tandis que le curare, chez les mammifères, ne paralyse ces fibres qu'à forte dose, après que les animaux ont été soumis à la respiration artificielle pendant un temps plus ou moins long, le bromhydrate de conine paralyse ces fibres avant d'agir sur le fonctionnement des nerfs moteurs de la vie animale; elle les paralyse à des doses qui n'agissent pas sur ces mêmes nerfs moteurs. D'accord encore avec MM. Jolyet, Cahours et Pélissard, il a vu que la conine paralyse, à doses faibles, non-seulement les fibres cardiaques susdites, mais encore celles que le nerf pneumogastrique conduit aux tuniques musculaires de la partie inférieure de l'œsophage et à celles de l'estomac. C'est là, comme le fait remarquer M. Prevost, une autre différence entre le curare et la conine.

Le bromhydrate de conine augmente les sécrétions (salive) au début de l'intoxication. Plus tard, lorsque l'empoisonnement est complet, on peut, comme chez les animaux curarisés, provoquer la sécrétion salivaire, la sécrétion sudorale, en soumettant à la faradisation les nerfs sécréteurs.

Les battements du cœur persistent chez les animaux empoisonnés par le bromhydrate de conine. Ils sont accélérés au début (fait déjà signalé par M. Lautenbach). La faradisation directe du myocarde paraît ne pas arrêter aussi facilement le cœur que chez les animaux non coninisés. La plupart des expériences de M. Prevost ont été, il est vrai, faites sur des lapins, animaux chez lesquels la faradisation du cœur n'arrête pas toujours aisément le cœur.

Les fonctions des centres nerveux ne sont pas trou-

blées d'une façon évidente par le bromhydrate de conine; cependant, pour M. Prevost, leur intégrité est plus douteuse chez les animaux coninisés que chez les animaux curarisés.

Enfin les grenouilles empoisonnées par la conine ne reviennent pas aussi constamment à la vie après un ou plusieurs jours que les grenouilles curarisées.

Comment expliquer une divergence pareille entre les résultats obtenus par M. Tiryakian et ceux qu'a observés M. J.-L. Prevost, surtout lorsqu'on sait que, l'un et l'autre, ils ont expérimenté en faisant usage du bromhydrate de conine préparé par M. Mourrut? Ce chimiste, à qui nous posions cette question, nous a dit que malgré les apparences d'identité du sel qu'il avait remis à M. Tiryakian et de celui qu'il avait envoyé à M. Prevost, le premier de ces sels était moins pur que l'autre. M. Bochefontaine s'est empressé de répéter les expériences de M. Tiryakian avec le bromhydrate de conine dont une partie avait été envoyée à M. Prevost, et il a pu s'assurer qu'en effet, comme le dit ce physiologiste, le sel dont il s'agit abolit, comme le curare, l'action des nerfs moteurs sur les muscles.

J'ai fait aussi des expériences avec ce bromhydrate de conine et je suis pareillement arrivé aux mêmes résultats que M. Prevost. L'action de ce sel m'a paru être beaucoup plus lente que celle du curare; mais les résultats sont les mêmes, au point de vue de l'influence sur le mécanisme des nerfs moteurs. La conine *pure*, préparée par M. Mourrut, exerce aussi, d'une façon incontestable, une action curarisante sur les nerfs moteurs, quoique

avec bien moins de puissance que le bromhydrate de conine et, *à fortiori*, que le curare. L'état des muscles, du cœur, des nerfs sensitifs et vaso-moteurs [1], etc., est le même dans tous ces cas.

Nous sommes donc ramenés à admettre, avec M. Kölliker, que la conine et ses sels agissent sur les nerfs moteurs, chez la grenouille, à la façon du curare.

On constate encore, chez la grenouille, des effets tout à fait semblables à ceux du curare, en ce qui concerne l'état des nerfs moteurs et des muscles, dans une certaine période de l'intoxication par la strychnine, la brucine; par l'atropine, l'hyoscyamine, la daturine; par la nicotine; par l'aconitine; par l'extrait de fèves de Calabar; par la thébaïne; par le bromure de potassium, le sulfate de magnésie et différents autres sels; par le venin du *cobra di capello*. Il en est de même des dérivés éthylés ou méthylés de la plupart des alcaloïdes toxiques. Schroff l'avait déjà constaté en 1866 pour l'*azotate de méthylstrychnium;* MM. Crum Brown et Th. Fraser l'ont vu pour les *iodures* et autres sels d'*éthylstrychnium,* de *méthylstrychnium,* de *méthylbrucium,* de *méthylthebaïum,* de *méthylcodeium,* de *méthylmorphium;* MM. Jolyet, Cahours et Pélissard [2] ont observé

1. D'après M. Gubler, la cicutine mise en contact avec la peau, agirait d'une façon spéciale sur les nerfs sensitifs et pourrait déterminer de l'anesthésie (*Comptes rendus de la Soc. de thérap.*, 13 janvier 1875; *Journal de thérapeutique*, 1875, p. 242).

2. Pélissard, *Contribution à l'étude des effets physiologiques de la conine, de l'éthylconine, de l'iodure de diéthylconium et de quelques autres poisons sur la fonction motrice des nerfs* (Thèse de Paris, 1869). — Voir aussi Groskost, *Action physiologique de l'action de la strychnine et de quelques-uns de ses composés, comparée à celle du curare* (Thèse de Paris, nº 35, 1880).

le même fait dans leurs expériences sur les dérivés éthylés de la conine. MM. Crum Brown et Fraser avaient indiqué ce résultat pour l'*iodure de diéthylconium*, et M. Pélissard cite encore, comme produisant le même effet que le curare sur la motricité des nerfs, la *méthyl-éthyl-amylaniline,* la *méthyl-éthyl-toluidine.* J'ai publié en 1868 un résumé de recherches sur l'*iodure de phosphéthylium,* dans lesquelles j'avais remarqué que cette substance produit le même effet; enfin, plus récemment, M. Rabuteau est arrivé au même résultat, en étudiant l'action de *l'iodure de tétraméthylammonium.* D'autres substances pourraient être ajoutées encore à cette énumération [1].

Mais ce qu'il faut noter, — j'insiste sur ce point, — c'est que les symptômes de l'empoisonnement par ces divers agents toxiques ne sont pas tous semblables à ceux du curarisme. Ils peuvent même être très différents de ceux-ci. Comme exemples, nous n'avons qu'à citer les phénomènes par lesquels se traduit l'intoxication par la strychnine et les autres poisons convulsivants. Il est clair que, quoi qu'on en ait dit, il n'y a aucun rapprochement à établir entre les symptômes de l'empoisonnement par ces substances toxiques et ceux que détermine le curare. Et cependant ces substances, ainsi que nous le verrons bientôt, peuvent donner lieu, chez la grenouille, à une altération du fonctionnement des nerf moteurs, qui paraît identique à celle que produit l'intoxication par le curare. Cette altération fonctionnelle — j'ai eu bien soin de le dire — ne prend naissance, lorsqu'elle a lieu,

1. L. Hermann, *Indications sur quelques poisons du groupe du curare* (Anal. in *Revue des sciences médicales*, t. XIV, p. 116, 1879).

qu'à un certain moment de l'évolution de l'empoisonnement : les phénomènes vraiment caractéristiques de l'intoxication sont ceux qui se manifestent pendant toute la période qui précède celle où les nerfs moteurs ont perdu leur influence sur les muscles à faisceaux primitifs striés. Quand on étudie les effets toxiques d'une substance dont l'action n'est pas encore connue, c'est à l'examen attentif des phénomènes des premières périodes qu'il faut s'attacher; et, si l'on trouve sur les grenouilles empoisonnées, soit au moment de la mort, soit quelques minutes après la mort, que les nerfs moteurs ont perdu leur motricité, alors que les muscles ont conservé leur contractilité, il faut savoir que cette abolition de l'influence des nerfs sur les muscles ne suffit pas pour autoriser à rapprocher du curare la substance en question.

Pour le curare lui-même, la destruction de l'action des nerfs sur les muscles n'est pas seule caractéristique ; ce qui l'est tout autant, c'est la production, à évolution et à physionomie spéciales, de la paralysie du mouvement volontaire, paralysie qui précède cette destruction. N'avons-nous pas vu, en effet, que, chez les mammifères, l'excitation expérimentale des nerfs moteurs agit d'ordinaire, au moment de la mort, sur les muscles à faisceaux primitifs striés, avec la même énergie que dans l'état normal ?

La durée de l'excitabilité motrice des nerfs de la vie animale est même aussi longue, après l'arrêt des mouvements respiratoires, chez les chiens curarisés que chez les chiens qui meurent dans d'autres conditions.

Voici des expériences qui démontrent ce dernier fait d'une façon péremptoire :

Exp. I. — Chien qui a servi à d'autres expériences, mais dont le membre postérieur, sur lequel on se propose d'opérer, est absolument à l'état normal. On tue cet animal par faradisation du cœur. On fait usage du courant maximum. On touche, avec une des électrodes d'un appareil à chariot, une aiguille mise en contact avec le cœur à travers la paroi thoracique; l'autre électrode est placée sur la peau de la région inférieure et postérieure de l'abdomen. L'effet est immédiat; la circulation est arrêtée tout aussitôt.

La mort a lieu à 2 h. 58 minutes.

A 3 h. 5 min., on lie le nerf sciatique à la partie supérieure de la cuisse. A ce moment, les muscles du membre auquel se rend le nerf se contractent fortement. On sectionne le nerf au-dessus de la ligature, et on replace avec soin son bout périphérique au fond de la plaie de la cuisse.

A 3 h. 15 m., faradisation du bout périphérique du nerf sciatique avec l'appareil à chariot, la bobine au fil induit étant éloignée de son point de départ de 12 centimètres (longueur de la bobine au fil inducteur = 12 centimètres).

Toutes les cinq minutes environ, on recommence la faradisation, dans les mêmes conditions, en ayant soin de replacer chaque fois le nerf au fond de la plaie. L'excitation faradique met encore la motricité du nerf en activité à 3 h. 30 min. Mais à 3 h. 35 min., l'excitation du nerf, même avec le courant maximum, ne produit aucun effet. La faradisation des muscles avec le courant à 12 cent. produit des contractions de ces muscles.

Le nerf sciatique a donc conservé sa motricité 32 minutes au moins après la mort de l'animal.

Un autre chien, dont le membre postérieur mis en expérience est absolument sain, comme chez le précédent animal, est sacrifié par injection d'air dans une veine jugulaire, vers le cœur, à 3 h. 46 minutes. On explore la motricité du sciatique, comme dans l'expérience précédente, et l'on constate qu'elle a disparu à 4 h. 28 m., c'est-à-dire 42 minutes après la mort.

Chez un troisième chien, mort d'hémorrhagie après une expérience sur le plancher du quatrième ventricule, la motricité du nerf sciatique n'existait plus 37 minutes après la mort.

En résumé, dans ces trois expériences, la motricité du nerf siatique a survécu pendant *trente-sept minutes*,

en moyenne, chez des animaux non curarisés. Les faits qui suivent montrent combien de temps elle survit à la mort causée par le curare.

Exp. II. — Chien vigoureux, qui n'a servi à aucune expérience. Curarisation avec une dose de curare plus considérable que celle que l'on emploie dans le laboratoire pour engourdir un animal de même taille.

Le dernier mouvement rèspiratoire a lieu à 3 h. 54 m. Aucune tentative de respiration artificielle.

La recherche de la motricité est faite avec toutes les précautions employées dans l'expérience I, et l'on constate que, trente-trois minutes après la mort, le nerf sciatique a perdu le pouvoir de faire contracter les muscles.

Sur un deuxième chien, curarisé avec une dose de poison relativement plus considérable que celle que l'on a injectée sous la peau du premier, le nerf sciatique a perdu le pouvoir de faire contracter les muscles quarante minutes après le dernier mouvement respiratoire de l'animal.

Chez ces chiens curarisés, la motricité du nerf sciatique aurait donc persisté, en moyenne, *trente-six minutes et trente secondes* après la mort de l'animal, c'est-à-dire un temps sensiblement égal à celui que nous avons trouvé dans les trois premières expériences sur des animaux morts dans des conditions différentes.

On peut dire toutefois que la motricité est plus rapidement et plus sûrement abolie par le curare, chez les grenouilles, que par la plupart des autres substances qui peuvent aussi la faire disparaître, et qu'il en est de même, bien plus nettement encore, chez les mammifères curarisés, que l'on soumet à la respiration artificielle, au moment où la respiration spontanée vient de cesser.

— Je crois devoir, en terminant, appeler encore l'attention sur les difficultés que l'on éprouve à se former une idée quelque peu nette du mécanisme de l'action du curare sur le fonctionnement des nerfs moteurs. Pour les nerfs moteurs de la vie animale qui sont atteints les premiers par le curare, j'ai soutenu et je soutiens encore que s'ils cessent d'agir sur les muscles, chez les animaux curarisés, c'est que le poison produit une modification spéciale dans les points de contact, de connexion, de fusion, entre les extrémités périphériques des fibres nerveuses motrices et la substance propre des faisceaux musculaires striés. Le curare, au début de son action, ou n'agit pas directement sur le fonctionnement des centres nerveux, ou s'il agit sur ce fonctionnement, n'y détermine que des modifications insuffisantes pour produire la paralysie des mouvements volontaires ou réflexes.

J'ai cherché, sur des chiens, à produire une paralysie isolée d'un membre postérieur en faisant dans l'artère crurale de ce membre, vers les orteils, une injection de curare. Si j'avais réussi, j'aurais bien certainement trouvé que le nerf sciatique de ce membre, au moment où la paralysie aurait été complète, conservait encore toute sa motricité expérimentale et j'aurais été en mesure ainsi de prouver que la paralysie curarique est due exclusivement à l'action du curare sur les extrémités périphériques des fibres nerveuses motrices. Mais il m'a été impossible d'obtenir une abolition complète des mouvements du membre mis en expérience avant l'apparition des phénomènes d'intoxication générale. Il en a même été ainsi lorsque j'avais pris la précaution

de lier la veine crurale, pour forcer le curare à rester plus longtemps en contact avec les extrémités des nerfs du membre, avant de passer dans la circulation générale [1]. En tout cas, j'ai vu bien nettement le membre postérieur du côté de l'injection présenter un affaiblissement notable et progressif, alors que les autres membres conservaient toute leur force ; l'animal, en marchant, laissait en retard le membre affaibli; ce membre appuyait même parfois à terre par la face dorsale de ses orteils, et il fléchissait sous le poids du corps. Ce résultat, tou tincomplet qu'il ait été, suffit, ce me semble, pour m'autoriser à me maintenir fermement sur le terrain où je me suis placé, en admettant que l'action paralysante du curare est exclusivement périphérique.

Où je serai moins affirmatif, c'est à propos de l'hypothèse que j'ai émise et d'après laquelle les connexions entre les fibres nerveuses motrices et la substance propre des faisceaux musculaires pourraient être modifiées de telle sorte que les incitations volontaires ou réflexes ne pourraient pas être transmises aux faisceaux musculaires striés, tandis que les excitations expérimentales passeraient encore des nerfs moteurs à ces faisceaux. Cette hypothèse est-elle réellement admissible ? Faut-il imaginer une autre hypothèse, et laquelle ?

Il me paraît nécessaire de montrer que ce qui a lieu chez les mammifères curarisés, n'est pas une particularité propre à l'histoire de ce poison. Nous avons déjà vu que, chez l'homme même, on peut observer une variété de la paralysie du nerf radial, dans laquelle les fibres

1. La solution de curare, dans ces expériences, était injectée dans l'artère, à l'aide d'une seringue de Pravaz, sans ligature d'aucune sorte.

motrices de ce nerf ont conservé leur motricité expérimentale. Un fait du même genre peut être constaté chez le chien, dans le cas où l'on détermine la paralysie d'un membre par obstruction des artères de ce membre. Au moment où la paralysie se produit, et pendant un certain nombre de minutes, on peut reconnaître que les fibres nerveuses motrices qui se rendent aux muscles paralysés peuvent encore les mettre facilement en contraction, lorsqu'elles sont soumises à des excitations expérimentales. Je citerai une expérience qui ne laisse aucun donte à cet égard.

Exp. III. — Sur un chien de moyenne taille, on met à nu les deux nerfs sciatiques, sans les couper.

On prépare l'artère crurale droite, dans la région inguinale ; on y introduit et l'on y fixe une canule à robinet. Par cette canule on injecte, à 2 heures 1/2, une vingtaine de grammes d'eau tenant en suspension une petite quantité de poudre de lycopode. Douleur vive, cris, agitation. On enlève la canule ; on détache rapidement l'animal et on le met à terre. Il tient son membre postérieur droit un peu soulevé de terre ; mais si on le fait marcher, il appuie ce membre sur le sol comme l'autre.

Au bout de deux à trois minutes, il est évident qu'il y a un léger affaiblissement du membre postérieur droit. Cet affaiblissement augmente peu à peu, progressivement, et dix à douze minutes après l'injection, ce membre est presque complètement paralysé ; il s'affaisse sous l'animal pendant la marche et s'appuie à terre par sa face dorsale.

On rattache le chien sur la table d'expériences. On sectionne les deux nerfs sciatiques ; la section a été aussi douloureuse à droite qu'à gauche.

A 2 heures 50, on soumet le segment périphérique du nerf sciatique gauche à la faradisation (appareil à chariot ; 0 m. 20 d'écartement entre le point de départ de la bobine au fil induit et le point où elle recouvre entièrement la bobine au fil inducteur). Mouvement très fort de l'extrémité du membre correspondant. Même effet, lorsqu'on faradise avec le même courant le segment périphérique du nerf sciatique droit (côté de l'injection).

On pousse la bobine au fil induit jusqu'à 0 m. 40, puis jusqu'à 0 m. 50. On examine chaque fois la contraction produite par la faradisation soit de l'un soit de l'autre des deux nerfs sciatiques. Il n'y a aucune différence marquée, et même la contraction semble être un peu plus forte du côté droit que du côté gauche.

Avec un écartement de 0 m. 56, il y a encore, sous l'influence de la faradisation du bout périphérique des sciatiques, un mouvement très léger, mais très net, des orteils de l'un et de l'autre côté. Ce mouvement ne se produit que lorsque la faradisation porte sur la face profonde du nerf.

Il n'y a plus rien, ni à droite ni à gauche, lorsque l'écartement atteint 0 m. 57. On soumet les segments périphériques des nerfs sciatiques à la faradisation, à plusieurs reprises, jusqu'à 3 heures. Ce n'est qu'à 2 heures 58, que l'on commence à trouver une légère différence entre les deux nerfs sous le rapport du degré de l'excitabilité motrice. On n'obtient plus de contractions des orteils du côté droit, à ce moment, que lorsque l'écartement de la bobine au fil induit ne dépasse pas 0 m. 50.

A 3 heures 10, la faradisation du nerf ne produit plus de contractions musculaires du côté droit, qu'avec un écartement maximum de 0 m. 40.

A 3 heures 20, il faut un écartement de 0 m. 30 du côté droit pour provoquer une contraction. Du côté gauche, l'excitabilité du nerf sciatique paraît avoir un peu diminué; elle n'est facilement mise en jeu, qu'avec un écartement de 0 m. 40.

A 3 heures 30, l'excitabilité du nerf sciatique droit est absolument abolie. Le nerf sciatique gauche est excitable au même degré que lors du précédent essai.

On le voit par cette expérience : la cessation de toute circulation dans un membre y produit, du moins pendant un certain temps, un état qui, sous le rapport de la motricité expérimentale des nerfs, est analogue à celui que détermine le curare. Il y a en effet, pendant cette période de temps, paralysie des mouvements volontaires des muscles de ce membre, bien que l'excitation expérimentale des nerfs, faite à ce moment, ait autant d'action sur ces muscles que dans les conditions normales. Le mécanisme de l'abolition des mouvements

volontaires et réflexes d'un membre privé d'irrigation sanguine — dans la période du début de la paralysie — est donc tout aussi obscur que celui de la période initiale de la paralysie curarique : j'ajoute qu'il est vraisemblablement le même dans les deux cas.

NEUVIÈME LEÇON

STRYCHNINE

Provenance de la strychnine. — Energie toxique de la strychnine et des sels solubles de strychnine. — Effets produits par la strychnine sur le chien, sur la grenouille : accès convulsifs spontanés; accès convulsifs provoqués. — Les fortes doses de strychnine déterminent, chez la grenouille, après la période des convulsions, un état de résolution musculaire, analogue en apparence à celui que produit le curare : cet état se termine soit par la mort réelle, soit par la réapparition des convulsions. — Longue durée de la période convulsive de retour. — Possibilité de prolonger, au moyen de la respiration artificielle, la vie des mammifères empoisonnés par la strychnine. — Les phénomènes caractéristiques de l'intoxication par la strychnine sont dus à l'action de cet alcaloïde sur la moelle épinière. — Expériences de Magendie. — Expériences confirmant celles de ce physiologiste. — La forme des convulsions du strychnisme ne dépend pas d'une action élective de la strychnine sur tels ou tels centres intra-médullaires. — Hypothèses de M. Cayrade, de M. Rollett; réfutation expérimentale de ces hypothèses. — La strychnine produit une exaltation de l'excitabilité réflexe du bulbe rachidien et de la moelle épinière : les convulsions du strychnisme sont des phénomènes réflexes. — L'élévation de la pression sanguine intra-artérielle, signalée chez les animaux strychnisés par M. Richter et M. Sigmund Meyer, est elle-même un phénomène réflexe.

Après avoir étudié l'action du curare, qu'on peut considérer comme le type des poisons paralysants, nous allons examiner celle de la strychnine, c'est-à-dire de la substance toxique qui est le type des poisons convulsivants.

La strychnine, la brucine, l'igasurine (si cette subs-

tance, signalée par M. Desnoix, existe réellement) sont des alcaloïdes doués de propriétés convulsivantes, et que l'on tire de certaines plantes de la famille des loganiacées. La strychnine a été extraite, pour la première fois, en 1818, par Pelletier et Caventou, des semences (*noix vomique*) du *strychnos nux vomica* (vomiquier). Elle se trouve aussi dans l'écorce de cette plante, écorce qui a été connue pendant longtemps sous le nom de *fausse angusture ;* au contraire de ce qui a lieu pour la noix vomique, l'écorce contient plus de brucine que de strychnine. La strychnine et la brucine se rencontrent, celle-ci moins abondante que celle-là, dans la fève de Saint-Ignace (semences de l'*ignatia amara* ou *strychnos ignatii*). La strychnine est encore le principe qui donne des propriétés toxiques convulsivantes à l'*upas tieuté,* poison que les naturels de l'île de Bornéo préparent à l'aide de l'écorce du *strychnos tieuté.* On peut citer le bois de couleuvre (racines du *strychnos colubrina*) comme contenant de la strychnine : on a constaté aussi la présence de cet alcaloïde et de la brucine dans l'écorce d'un végétal nommé Hoàng-nàn dans le Tong-king et qui, d'après M. Baillon, serait le *strychnos javanica.*

La strychnine, l'igasurine, la brucine agissent de la même façon sur les animaux, mais avec une énergie différente : la strychnine est le plus actif de ces trois alcaloïdes ; la brucine est celui qui l'est le moins. L'énergie de la strychnine est à celle de la brucine à peu près dans le rapport de 10 ou de 15 à 1, c'est-à-dire qu'il faut environ dix ou quinze fois plus de brucine que de strychnine pour produire le même effet.

Nous nous occuperons d'une façon à peu près exclusive de la strychnine; ce que nous dirons de son action toxique s'appliquera aussi à l'extrait et à la teinture alcoolique de noix vomique. Ces substances agissent effectivement de la même façon que la strychnine, car c'est à elle qu'elles doivent principalement leurs propriétés toxiques ; mais j'ai à peine besoin d'ajouter qu'il faut, pour empoisonner un animal, donner une dose d'extrait ou de teinture de noix vomique beaucoup plus considérable que lorsqu'on fait usage de la strychnine elle-même.

La strychnine est un poison très actif. Les sels de strychnine que l'on emploie dans les expériences, le sulfate, l'acétate, le nitrate, le chlorhydrate, paraissent avoir une puissance toxique encore plus grande que celle de l'alcaloïde pur, ou, plutôt, ils agissent plus promptement, parce qu'ils sont plus solubles que lui, et que, par suite, leur absorption a lieu avec plus de rapidité. Le chlorhydrate et le nitrate ont une action plus énergique, à même dose, que le sulfate ; ils contiennent d'ailleurs une proportion plus forte de strychnine. Le plus souvent, nous ferons usage du chlorhydrate de strychnine pour nos expériences.

L'absorption des sels de strychnine se fait avec une assez grande lenteur par la membrane muqueuse de l'estomac; elle a lieu plus rapidement par le rectum; plus rapidement encore, lorsqu'on met les sels en question, par une injection dans la trachée, en contact avec la membrane muqueuse de ce conduit[1]. Elle est encore

1. L'absorption par la membrane muqueuse des voies respiratoires est moins rapide toutefois que celle qui se fait dans le tissu cellulaire sous-

très prompte lorsque ces sels sont introduits dans les cavités séreuses (Magendie), ou dans le tissu cellulaire sous-cutané. Les effets sont presque immédiats, lorsqu'ils sont injectés dans les veines.

Pour vous donner une idée de l'énergie toxique du chlorhydrate de strychnine, je vous dirai que l'injection sous-cutanée d'un milligramme de ce sel en solution aqueuse peut tuer un lapin adulte ; que des chiens de taille moyenne peuvent succomber par suite de l'injection sous-cutanée de deux milligrammes et demi à trois milligrammes du même sel. Chez l'homme, une dose de deux centigrammes de chlorhydrate ou d'un autre sel soluble de strychnine, administrée en une seule fois, par ingestion stomacale, pourrait mettre la vie en péril ; et, en injection sous-cutanée, une dose de moitié moindre serait certainement très dangereuse.

Un quarantième de milligramme produit des accidents tétaniques chez des grenouilles très-vigoureuses et peut tuer assez rapidement des grenouilles faibles.

Les effets de la strychnine ont, à peu de chose près, la même physionomie chez tous les vertébrés ; ils sont cependant modifiés par la forme des mouvements propres à chaque groupe naturel de cet embranchement. Nous les étudierons presque exclusivement chez les mammifères et chez les batraciens ; cette étude nous suffira pour le but que nous nous proposons, qui est d'arriver à connaître, autant que possible, le mécanisme des effets de cette substance toxique.

cutané, et il faut une dose plus considérable dans le premier cas que dans le second pour produire des effets mortels. Il faudrait élever encore plus la dose pour déterminer ces effets par injection dans le gros intestin.

Examinons d'abord l'action de la strychnine sur les mammifères, sur le chien, par exemple.

On vient d'injecter, il y a quelques instants, sous la peau de la région interne de la cuisse, sur ce chien, trois milligrammes de chlorhydrate de strychnine en solution dans une petite quantité d'eau. On voit déjà se manifester les premiers phénomènes de l'intoxication. L'animal, qui jusqu'ici était resté entièrement calme, est maintenant agité, comme inquiet. Il se lève à chaque instant, fait quelques pas, puis s'accroupit. Il se lève de nouveau; son regard a quelque chose d'anxieux. Voilà le chien pris d'une sorte de frisson. Il écarte ses membres comme pour assurer son équilibre; sa respiration est devenue fréquente, puis haletante. Il fait deux ou trois pas, petits, précipités, en avant, ses membres demeurant étendus et écartés; il étend la tête sur le cou; puis il tombe d'un coup sur le flanc, en raideur tétanique. On a sous les yeux une attaque convulsive, analogue à celles qui caractérisent le tétanos, avec opisthotonos. On voit tous les muscles convulsés faire saillie sous la peau, avec des redoublements spasmodiques irréguliers. Les paupières sont largement écartées; les yeux sont saillants et offrent une fixité presque continue; les pupilles sont dilatées. La respiration devient rare et pénible : elle se suspend de temps en temps. Les mâchoires sont écartées un peu l'une de l'autre. Les lèvres sont agitées par des mouvements variés. La membrane muqueuse des joues et des gencives est rouge, violacée. L'état tétanique s'affaiblit par moments, pour reprendre presque aussitôt toute son intensité première, sous forme d'une secousse spasmodique.

L'accès, en réalité, se compose de plusieurs accès tétaniques, successifs et subintrants. Il cesse maintenant, d'une façon presque brusque, après avoir duré près d'une demi-minute. J'ai cru que le chien succomberait, comme cela a lieu assez souvent, après l'injection de trois milligrammes de chlorhydrate de strychnine; mais il a échappé aux dangers de la première crise, et il est possible qu'il ne meure pas; il est d'ailleurs de grande taille et vigoureux. La respiration est de nouveau très fréquente, anhélante. L'animal s'est relevé : il écarte ses membres comme la première fois. Il semble ne pas oser faire un pas. Le voilà qui tombe de nouveau sur le flanc : c'est une nouvelle attaque qui se produit, tout à fait semblable à la précédente, un peu plus longue peut-être. Cette attaque cesse à son tour; les muscles des membres, du tronc, du cou, de la tête et de la face se détendent; le chien reste cette fois couché sur le flanc. Il fait ensuite une tentative pour se redresser, mais il provoque ainsi une crise plus faible que la précédente, quoique présentant les mêmes caractères. Il est maintenant à peu près certain que ce chien résistera à la dose de strychnine qu'il a absorbée. Les expériences nombreuses que j'ai faites m'ont montré que lorsqu'un chien ne succombe pas dans la première, la seconde ou la troisième crise de strychnisme, il peut être considéré comme presque hors de danger : les accès ultérieurs sont le plus souvent de moins en moins intenses; ils sont séparés les uns des autres par des intervalles de plus en plus longs, et l'animal finit, au bout d'une demi-heure ou d'une heure, par ne plus présenter d'excitabilité anormale. Il peut du reste souffrir des

suites de l'empoisonnement durant plusieurs jours. Pendant tout le temps que dure l'état d'excitabilité exagérée, dû à l'intoxication strychnique, on peut provoquer un accès tétanique, soit en touchant, même assez légèrement, un point quelconque de la surface du corps, soit en faisant retentir un bruit un peu brusque au voisinage de l'animal, soit même en approchant, d'une façon soudaine, un objet de ses yeux, comme pour le menacer.

Quand la mort doit avoir lieu, soit dès le premier accès, soit dans le cours du second, l'état spasmodique se prolonge plus que dans les crises que nous venons de voir et les mouvements respiratoires deviennent de moins en moins amples et de plus en plus rares; à un certain moment, ils s'arrêtent : le spasme général redouble; la tête se fléchit sur le cou; puis l'état convulsif fait place à une résolution musculaire généralisée; le cœur cesse bientôt de battre; l'animal est mort.

Chez les grenouilles, les convulsions produites par la strychnine sont aussi extrêmement violentes. On a introduit sous la peau de ces deux grenouilles un vingtième de milligramme de chlorhydrate de strychnine en solution dans trois centigrammes d'eau distillée. L'injection a été faite sous la peau d'une des régions jambières, près du pied, il n'y a pas plus de deux minutes. Les grenouilles sont déjà prises de convulsions. Elles ont été agitées pendant quelques instants, puis elles ont poussé un cri, en même temps que leurs membres s'étendaient spasmodiquement. La tête est un peu fléchie sur le cou; les paupières inférieures sont relevées; les globes oculaires sont enfoncés dans les orbites; les membres postérieurs sont dans l'extension

forcée ; les orteils sont écartés les uns des autres. Quant aux membres antérieurs, ils sont étendus le long des parties latérales du corps, chez l'une des grenouilles ; ils sont fléchis, les mains rapprochées sous le sternum, chez l'autre. Cette différence d'attitude des membres nous indique que l'une des grenouilles, la première, est une femelle, et que la seconde est un mâle. On observe, en effet, toujours cette attitude différente des membres antérieurs chez les grenouilles strychnisées, suivant que l'expérience est faite sur des mâles ou sur des femelles.

L'accès de tétanos strychnique, chez les grenouilles comme chez les mammifères, offre des affaiblissements et des renforcements successifs : les renforcements sont aussi sous forme de brusques redoublements spasmodiques. Après une série plus ou moins longue de ces redoublements, qui vont d'ailleurs en s'atténuant peu à peu, l'accès cesse : la grenouille reste immobile, dans l'extension flasque, comme si elle évitait instinctivement tout mouvement qui pourrait donner lieu à une nouvelle explosion de spasmes. Les mouvements respiratoires de l'appareil hyoïdien se rétablissent cependant, et les yeux se rouvrent. Mais bientôt se manifeste une crise nouvelle, aussi forte ou plus faible que la première et suivie aussi d'une période de relâchement musculaire.

On peut, comme chez les mammifères, provoquer à volonté le retour de ces accès, pendant cette période. Il suffit de toucher, même très légèrement, la peau de la grenouille strychnisée pour faire naître une nouvelle crise tétanique ; on en provoque une quelquefois en

soufflant sur l'animal. On réussit à coup sûr en frappant un peu fort, avec la main ouverte ou le poing, la table sur laquelle se trouve la grenouille.

Après plusieurs crises de ce genre, l'animal peut revenir à l'état normal ; mais la tendance aux spasmes dure alors bien plus longtemps que chez les mammifères. Il n'est pas rare de voir une grenouille présenter des accès tétanoïdes, de plus en plus faibles, pendant plusieurs heures ; l'animal sort très affaibli de cet état et ne reprend sa vivacité qu'après quatre, cinq ou six heures, ou après un temps plus long encore. Si la dose est tant soit peu forte, après plusieurs accès spasmodiques, on voit se produire une résolution musculaire générale. La dose qui suffit pour déterminer cet effet, n'a pas besoin pourtant d'être bien considérable, car les grenouilles sur lesquelles on vient, tout à l'heure, d'injecter un vingtième de milligramme de strychnine, ont maintenant perdu toute motilité. Elles sont immobiles, flasques ; je puis les toucher, je puis presser les extrémités de leurs orteils avec une pince anatomique, sans provoquer le moindre mouvement réflexe. Elles sont dans l'état de mort apparente.

Si l'on examine la région précordiale de ces grenouilles, on reconnaît facilement, aux soulèvements rhythmiques de cette région, que les mouvements du cœur persistent. Quant aux mouvements respiratoires, ils ont complètement cessé. La respiration ne peut plus avoir lieu que par la peau.

Lorsque la dose de strychnine est plus considérable, la mort réelle ne tarde pas à remplacer la mort apparente. Au bout de peu d'heures, ou le lendemain, le

cœur s'arrête, et alors l'animal est définitivement mort. Si la dose n'est pas excessive, et si l'animal est mis dans un endroit frais et humide, l'état de résolution musculaire cesse après plusieurs heures, après vingt-quatre ou trente-six heures, par exemple; la respiration pulmonaire se rétablit peu à peu, puis les mouvements spasmodiques reparaissent progressivement, d'abord faibles, puis de plus en plus forts et sous forme d'accès semblables à ceux de la première période de l'intoxication. Ces accès sont d'ailleurs séparés par des intervalles plus ou moins longs de calme, pendant lesquels l'animal ne reprend pas son attitude normale. Il reste en repos, les membres étendus dans la flaccidité; les paupières et l'appareil hyoïdien sont les seules parties qui aient repris leurs mouvements ordinaires. Le moindre contact exercé sur un point quelconque du corps de la grenouille, un choc un peu violent sur la table sur laquelle elle est placée provoquent immédiatement un accès tétanique.

Cette période de retour peut durer très longtemps, dix, quinze, voire même trente jours; mais, dans les derniers jours, les accès, soit ceux qui sont spontanés en apparence, soit ceux qui sont expérimentalement provoqués, diminuent d'intensité et de durée; l'animal reprend, dans l'intervalle, son attitude normale. Puis il n'y a plus qu'une légère exagération de l'excitabilité; l'animal, si on le touche, ou si l'on frappe le vase dans lequel on l'a placé, sursaute brusquement et raidit pendant un court instant les muscles des membres postérieurs, sans étendre même complètement ces membres : enfin, cette excitabilité morbide et ses effets

s'atténuant progressivement, la grenouille revient entièrement à l'état normal.

Chez les mammifères, le cœur ne s'arrête pas non plus, en général, au moment même où la mort produite par la strychnine a lieu, et l'on peut entretenir les mouvements de cet organe, en pratiquant la respiration artificielle. Si la dose absorbée par l'animal est relativement faible, on peut, par ce procédé, faire renaître la respiration spontanée et ranimer la vie. Pendant qu'on pratique la respiration artificielle, des accès de tétanos strychnique se produisent ; ils sont d'ordinaire moins violents que ceux qui ont précédé et déterminé la mort. Mais il faut se hâter de commencer les insufflations pulmonaires; car les centres bulbo-médullaires perdent très vite leur excitabilité fonctionnelle après la mort causée par les convulsions du strychnisme, et, pour peu que l'on tarde, la respiration artificielle, tout en entretenant pendant un certain temps les mouvements du cœur, pourrait demeurer inefficace : on ne verrait se reproduire ni mouvements respiratoires spontanés, ni mouvements convulsifs et le cœur s'arrêterait au bout d'un temps plus ou moins long.

Lorsque la dose de strychnine absorbée dépasse notablement celle qui est strictement suffisante pour tuer l'animal, la respiration artificielle, même commencée avant la mort, au moment, par exemple, où débute le premier accès de srtychnisme, ne peut pas toujours sauver la vie. Les convulsions se produisent, d'abord extrêmement violentes ; puis leur intensité diminue; elles ne consistent plus qu'en secousses plus ou moins faibles, généralisées, plus prononcées pour les

membres que pour les autres parties du corps : elles cessent même parfois pendant quelques minutes pour recommencer ensuite. Comme l'a fait voir récemment M. Ch. Richet [1], cet état peut se prolonger plusieurs heures, même lorsque la dose de strychnine est très considérable ; mais les animaux finissent par succomber, le plus souvent par arrêt du cœur, bien que l'on ait continué à pratiquer avec soin la respiration artificielle. Nous aurons à parler plus tard de ces faits intéressants.

Quelle est la cause des convulsions provoquées par la strychnine chez les animaux?

Cette question implique la solution préalable d'un autre problème, à savoir de celui qui concerne le lieu d'action de la strychnine et des autres poisons convulsivants analogues. Des convulsions peuvent être produites chez un animal vertébré par une excitation de l'encéphale, ou de la moelle allongée, ou de la moelle épinière, ou des nerfs, ou des muscles. Sur quels organes, parmi ceux-là, porte l'action de la strychnine? Disons immédiatement que c'est sur le bulbe rachidien et la moelle épinière. Il est facile de démontrer que les parties les plus élevées de l'encéphale sont hors de cause dans la production des effets caractéristiques de l'empoisonnement strychnique. Il suffit d'enlever sur une grenouille ou sur un jeune mammifère les hémisphères cérébraux et de soumettre ensuite l'un ou l'autre de ces animaux à l'action de la strychnine. On verra que les phénomènes de l'intoxication seront tout à fait les mêmes

1. Ch. Richet. *De l'action de la strychnine à très forte dose sur les mammifères* (Comptes-rendus de l'Acad. des sciences, 12 juillet 1880).

que chez un animal semblable, entièrement intact.

Magendie a fait voir, le premier, que c'est par leur action sur la moelle que les poisons de ce genre déterminent des convulsions. Ses premières expériences avaient été faites à l'aide de l'extrait de l'*upas tieuté* (de Java), qui est, comme nous l'avons dit, une sorte de *strychnos*. « C'est, disait-il, un puissant stimulant de la moelle épinière ; à très-petite dose, il cause la mort, en déterminant une contraction tétanique prolongée de tous les muscles auxquels la moelle de l'épine fournit des nerfs, contraction qui suspend nécessairement la respiration et produit l'asphyxie. Arrivé à la moelle épinière, le poison agit sur elle comme un excitant énergique, dont les effets sont analogues à ceux que l'on détermine, en irritant la moelle de l'épine par un moyen mécanique ou par le fluide galvanique [1]. »

Magendie, pour prouver que c'est bien sur la moelle épinière que l'extrait d'*upas tieuté* agit, avait fait les expériences suivantes. Il avait coupé la moelle épinière entre l'occipital et la première vertèbre cervicale sur des chiens qu'il venait d'empoisonner avec cet extrait et qui présentaient des convulsions tétaniques généralisées ; ces convulsions ne cessaient pas tout aussitôt, et il s'en reproduisait d'autres quelques moments après que celles-ci avaient disparu. D'autre part, il injectait plusieurs gouttes d'une solution d'upas dans la plèvre d'un fort chien ; puis, immédiatement après, il enfonçait une tige de baleine dans toute la longueur du canal vertébral. Il détruisait ainsi toute la moelle épinière. La circulation

1. F. Magendie, *Examen de l'action de quelques végétaux sur la moelle épinière* (Mémoire lu à l'Institut le 24 avril 1809).

n'était pas arrêtée à la suite de cette opération, et cependant il ne se manifestait aucune contraction tétanique. Dans une autre expérience, il attendait l'apparition des premières convulsions, puis il enfonçait peu à peu la tige de baleine dans le canal rachidien (à partir de l'espace occipito-atloïdien) : les convulsions cessaient progressivement d'avant en arrière, c'est-à-dire d'abord dans les parties innervées par la région cervicale de la moelle, puis dans celles qui reçoivent leurs nerfs de la région dorsale de ce centre, et enfin dans celles qui correspondent à la région lombaire.

Ces expériences, et quelques autres que je n'ai pas besoin de citer, autorisaient Magendie à conclure que c'était bien sur la moelle épinière qu'agissait l'*upas tieuté ;* et, en terminant ce mémoire remarquable, il ajoute qu'il a obtenu des effets tout semblables avec l'extrait aqueux et surtout l'extrait alcoolique de la noix vomique, comme aussi avec l'extrait du fruit de l'*Ignatia amara* ou fève de Saint-Ignace.

Il suffit, du reste, pour se convaincre que c'est bien sur la moelle épinière que ces substances agissent, de sectionner sur un mammifère, ou sur une grenouille, les nerfs d'un des membres postérieurs et d'empoisonner ensuite l'animal, soit avec un de ces extraits, soit avec la strychnine ou un sel de strychnine ; on verra les convulsions strychniques éclater dans toutes les parties du corps, à l'exception du membre dont les nerfs auront été préalablement coupés.

Cette expérience est corroborée par un autre fait expérimental qui en forme, pour ainsi dire, la contre-épreuve. Voici une grenouille sur laquelle on a lié

l'artère iliaque du côté droit. On vient d'injecter sous la peau de l'avant-bras gauche un vingtième de milligramme de chlorhydrate de strychnine en solution dans deux centigrammes d'eau environ. La grenouille est déjà en convulsions, et l'on peut voir que les mouvements spasmodiques sont pour le moins aussi violents dans le membre postérieur droit (préservé du contact direct de la strychnine par suite de la ligature préalable de l'artère iliaque correspondante) que dans celui du côté gauche.

Ce n'est donc pas par suite d'une action de la strychnine sur les muscles, ou sur les nerfs moteurs, que les convulsions se produisent chez les animaux strychnisés, mais bien par une action sur les centres bulbo-médullaires, comme le montraient d'ailleurs les expériences de Magendie, complétées par celle qui consiste à empoisonner avec de la strychnine un animal sur lequel on a enlevé les hémisphères cérébraux.

Mais la strychnine agit-elle sur toute la longueur des centres bulbo-spinaux, ou seulement sur les parties les plus élevées de ces centres, c'est-à-dire sur le bulbe rachidien et la région de la moelle la plus rapprochée du bulbe [1]?

Une des expériences de Magendie répond de la façon la plus nette à cette question. En effet, il avait vu que lorsqu'il broyait la moelle épinière à l'aide d'une tige de baleine, depuis l'atlas jusqu'à l'extrémité inférieure

1. Parmi les arguments qui ont été allégués pour prouver que la strychnine agirait d'une façon plus intense sur le bulbe rachidien que sur les autres parties des centres nerveux, on a cité les recherches de E. Gay (*Centralblatt*, 1867, p. 49), d'après lesquelles on trouverait, chez les animaux empoisonnés par la strychnine, une quantité de ce poison relativement plus considérable dans la moelle allongée que dans la moelle épinière et dans le pont de Varole. Ces recherches n'ont pas été, que je sache, confirmées par d'autres investigateurs, et, quand même elles l'auraient été, elles n'auraient peut-être pas la signification qu'on leur a attribuée.

de cet organe, sur un chien en pleines convulsions strychniques, le tétanos disparaissait de proche en proche des parties antérieures du corps vers les membres postérieurs, au fur et à mesure que la tige était de plus en plus enfoncée dans le canal vertébral. Cette expérience est facile à répéter et donne bien le résultat indiqué par Magendie. On peut la faire aussi sur une grenouille : elle est même plus nette encore chez les animaux de cette classe, à cause de leur grande résistance. On peut suspendre l'opération de la destruction de la moelle pendant plus longtemps, à différentes hauteurs du canal rachidien, et observer avec plus d'attention encore l'influence de cette destruction sur les convulsions strychniques.

On peut d'ailleurs, sur un vertébré quelconque, faire une autre expérience pour le moins aussi décisive. Que l'on coupe la moelle épinière en travers sur un chien ou un lapin, par exemple, vers le milieu de la région dorsale, et que l'on empoisonne l'animal avec de la strychnine, lorsque l'excitabilité réflexe de la moelle, affaiblie pour quelque temps par l'opération (ébranlement nerveux presque continuel pendant la mise à nu de la moelle, hémorrhagies plus ou moins abondantes, *choc* par la section de la moelle), aura non seulement récupéré son énergie première, mais encore subi, dans la partie située au delà de la section, l'exaltation qui se produit toujours dans ces conditions, on verra que les convulsions caractéristiques du strychnisme auront lieu tout aussi bien dans le train postérieur que dans le train antérieur et la tête.

Si l'expérience est faite sur une grenouille, il en sera

de même, et de la façon la plus nette. Voici une grenouille rousse sur laquelle la moelle épinière est coupée transversalement et complètement, à 4 millimètres en arrière de l'origine des nerfs brachiaux. On a introduit sous la peau du flanc gauche une très-petite quantité de chlorhydrate de strychnine en cristaux, sans eau. Il y a six ou huit minutes que le sel a été introduit. Les convulsions viennent de commencer. La respiration est devenue un peu plus rapide; les mouvements de l'appareil hyoïdien étaient irréguliers depuis quelques instants, lorsqu'a éclaté le premier accès de strychnisme convulsif. Cet accès ne diffère en rien de ceux qui se produisent chez des grenouilles intactes : le corps est en raideur tétanique; les membres postérieurs sont étendus, rigides, les orteils écartés; les membres antérieurs sont étendus en arrière le long des côtés du corps (c'est une femelle); la tête est fortement fléchie sur la colonne vertébrale; les globes oculaires sont enfoncés et recouverts par les paupières inférieures. Il y a des moments de détente générale, suivis de brusques reprises du tétanos. Voici l'accès terminé. Les paupières s'abaissent, les globes oculaires reprennent leur saillie ordinaire, les mouvements respiratoires s'effectuent de nouveau. Les membres postérieurs restent allongés, mais flasques. Ce repos ne dure pas longtemps; après moins d'une minute, une nouvelle crise se produit, tout à fait semblable à la première. La partie de la moelle épinière située en arrière du lieu de la section a donc subi, comme la partie située en avant, l'exaltation morbide d'excitabilité que détermine la strychnine.

On peut encore, sur une grenouille, avant de la sou-

mettre à l'action de la strychnine, détruire ou enlever toute la partie antérieure du myélencéphale, c'est-à-dire le cerveau, les tubercules optiques, le cervelet, l'isthme de l'encéphale et la région antérieure de la moelle épinière, jusqu'en arrière des racines des nerfs brachiaux. Cette opération préalable une fois faite, on introduit sous la peau d'un des membres postérieurs une faible quantité d'un sel soluble de strychnine. Bien que, dans ces conditions, l'absorption soit notablement retardée, elle a lieu cependant et, au bout de plusieurs minutes, des convulsions tout à fait caractéristiques se produisent dans les membres postérieurs, le reste du corps restant dans un état de complète flaccidité.

D'autres expériences, bien connues aussi, donnent des résultats qui ont la même signification que les précédents. Ce sont celles qui consistent à sectionner complètement, en travers, le corps d'une grenouille pendant que les convulsions du strychnisme sont dans toute leur violence. Si la section est pratiquée un peu en arrière de l'origine des nerfs brachiaux, on voit, après quelques instants, les accès convulsifs se produire dans les deux tronçons de l'animal, chaque fois qu'on touche la peau de l'un d'eux.

Si l'expérience est faite sur un triton, on peut, plus facilement que sur une grenouille, diviser l'animal en plusieurs tronçons pourvus chacun d'un segment de moelle épinière. Le strychnisme est plus long à se déclarer chez les tritons que chez les grenouilles, lorsque l'on introduit des cristaux de chlorhydrate de strychnine au milieu des muscles de la partie postérieure du corps. Quand une salamandre aquatique ainsi empoisonnée offre

des accès de strychnisme, si l'on sectionne son corps en travers et complètement d'abord en avant des membres antérieurs, puis en arrière et à une petite distance de ces membres, puis en avant des membres postérieurs et enfin, à une petite distance en arrière de ces membres, à l'origine de la queue, on aura sous les yeux cinq tronçons qui, tous, présenteront de brusques réactions réflexes, chaque fois que l'on touchera très-légèrement leur tégument cutané. Ces réactions, pour le tronçon céphalique, consisteront surtout en un mouvement de retrait des globes oculaires et un mouvement comme respiratoire de l'appareil hyoïdien.

On doit donc admettre que toutes les régions de l'axe bulbo-spinal sont impressionnées d'une façon analogue par la strychnine et que ces diverses régions peuvent alors donner lieu aux brusques et violentes réactions réflexes qui caractérisent le strychnisme.

Tous les physiologistes sont d'ailleurs d'accord sur ce point ; mais il en est qui ont prétendu que les convulsions se montrent d'abord dans les parties antérieures du corps, et qu'elles n'apparaissent qu'un peu plus tard dans les parties postérieures.

Lorsque la moelle épinière est coupée transversalement, en arrière de l'origine des nerfs brachiaux, sur une grenouille, on voit quelquefois, en effet, les mouvements convulsifs se produire dans la tête et les membres antérieurs, un moment avant qu'ils n'apparaissent dans la partie postérieure du tronc et dans les membres postérieurs. Mais cela n'a pas lieu toujours. On peut, du reste, expliquer facilement ce résultat expérimental. Les convulsions du strychnisme, comme nous allons

bientôt le voir, paraissent être des phénomènes réflexes : elles sont provoquées, lorsqu'il n'y a pas d'excitations extérieures, par les mouvements de telles ou telles parties de l'animal, surtout par ceux des membres, de la tête et de l'appareil respiratoire. Or, après la section de la moelle épinière opérée comme il vient d'être dit, il n'y a plus de mouvements spontanés possibles que dans la partie antérieure du tronc et dans la tête. Il y a des mouvements de ce genre qui ont lieu de temps à autre, comme les mouvements des yeux, et d'autres qui se renouvellent à intervalles plus ou moins courts : ce sont ceux de l'appareil hyoïdien. Il est facile de comprendre que l'un de ces mouvements, lorsque l'exaltation morbide déterminée par la strychnine aura atteint l'intensité suffisante, fera éclater un accès convulsif dans la partie antérieure du corps. S'il ne se produit d'abord qu'un spasme convulsif léger, ce spasme pourra se limiter dans la partie antérieure du corps, la partie postérieure restant immobile. Ce n'est que lors d'une autre attaque plus forte que la partie postérieure du corps entrera aussi en convulsion. On pourrait être amené ainsi à admettre que les convulsions, dans le strychnisme, éclatent d'abord dans la tête et dans les régions qui reçoivent leurs nerfs du bulbe rachidien et de la partie juxta-bulbaire de la moelle épinière. Mais l'expérience dont nous parlons ne saurait être invoquée par les partisans de cette manière de voir comme un argument décisif en leur faveur. Nous venons de voir pourquoi, dans cette expérience, les convulsions paraissent quelquefois débuter dans les parties antérieures du corps. Ajoutons que, dans la plupart des cas, comme la moelle épinière

est seule coupée, la secousse du premier accès de strychnisme se communiquera de la partie antérieure à la partie postérieure du corps et y fera naître un spasme convulsif. Si l'intervalle qui sépare le début des convulsions du train antérieur du début de celles du train postérieur est extrêmement court, comme c'est la règle, la crise tétanique pourra paraître simultanée dans toute l'étendue du corps.

Je dois dire pourtant qu'en réalité, comme l'ont admis la plupart des physiologistes, le début du strychnisme est annoncé d'ordinaire par des symptômes bulbaires et en particulier par des modifications de la respiration qui s'accélère et qui peut devenir haletante chez le chien. Chez la grenouille, outre des modifications de la respiration, on observe assez souvent, avant les premiers accès de convulsions générales, des mouvements de rétraction des globes oculaires, des mouvements de flexion de la tête.

Les physiologistes se sont préoccupés de rechercher la cause à laquelle on devait attribuer la forme générale des mouvements convulsifs du strychnisme. Cette forme est toujours la même chez une espèce déterminée de mammifères, et elle est très analogue à la forme la plus ordinaire du tétanos traumatique de l'homme, c'est-à-dire à l'opisthotonos avec extension forcée des membres inférieurs et du tronc. Chez la grenouille, la tête est fléchie spasmodiquement sur la colonne vertébrale; mais, pour le reste du corps et les membres postérieurs, on observe la même forme de convulsions que chez les mammifères. Pour les membres antérieurs, nous avons

dit que l'attitude était différente suivant le sexe, ces membres étant fléchis convulsivement sous le sternum, lorsque l'expérience est faite sur un mâle ; ces mêmes membres étant étendus le long des parties latérales du corps, lorsqu'elle est faite sur une femelle.

On s'est demandé si cette forme constante des convulsions ne tiendrait pas à ce que la strychnine agirait d'une façon élective ou prédominante sur certains groupes d'éléments anatomiques de la moelle, sur les régions de la substance grise, par exemple, qui sont en relation avec les nerfs destinés aux muscles extenseurs des membres postérieurs. Cette atteinte systématique aurait naturellement pour raison d'être une constitution moléculaire ou une composition chimique un peu différente de ces éléments : en vertu de cette différence, la strychnine pourrait modifier les propriétés physiologiques de ces éléments anatomiques, en épargnant celles des éléments qui composent les centres médullaires des mouvements de flexion de ces mêmes membres.

On voit que cette théorie est fondée sur une hypothèse anatomo-physiologique, à savoir : l'existence de centres spéciaux dans l'axe cérébro-spinal; les uns pour les mouvements de flexion, d'autres pour les mouvements d'extension, d'autres encore pour les mouvements d'adduction, puis pour les mouvements d'abduction, etc., c'est-à-dire pour chacun des grands mouvements que les diverses parties du corps peuvent exécuter.

De pareils centres existent-ils?

Plusieurs physiologistes ont cru à l'existence de ces centres, en se fondant sur certains résultats expérimentaux. Ainsi, d'après J. Müller, Engelhart, Poletti et

autres, les excitations de la partie inférieure de la moelle épinière (c'est-à-dire de la partie située dans la région postérieure du canal rachidien), chez les grenouilles, détermineraient des mouvements d'extension des membres postérieurs. L'irritation des parties antérieures, vers l'origine des nerfs brachiaux, provoquerait des mouvements de flexion de ces mêmes membres postérieurs. L'irritation de la partie de la moelle qui correspond à la 2e et à la 3e vertèbres cervicales aurait pour conséquence un mouvement d'adduction des membres antérieurs. Enfin l'irritation des autres parties de la moelle produirait un écartement de ces membres antérieurs.

Mais, en étudiant ces résultats expérimentaux, on voit qu'ils peuvent s'expliquer sans qu'on soit obligé d'admettre l'existence de ces centres hypothétiques. Examinons d'abord ce qui concerne les mouvements ainsi provoqués dans les membres postérieurs.

On a mis à nu, sur cette grenouille, la moelle épinière dans presque toute sa longueur. Avec une aiguille assez grosse, je pique la moelle au niveau du lieu d'origine des nerfs brachiaux. Vous voyez aussitôt les membres postérieurs se fléchir et même exécuter plusieurs mouvements successifs de flexion exagérée. Je pique maintenant, à l'aide de la même aiguille, la moelle au milieu de la région d'où naissent les racines des nerfs destinés aux membres postérieurs : immédiatement ces membres s'étendent d'une façon brusque et convulsive.

Suivant moi, voici comment on doit interpréter ces phénomènes. Lorsqu'on irrite la partie antérieure de la moelle chez une grenouille, on produit une douleur très-

vive : l'animal exécute aussitôt avec ses membres postérieurs des mouvements pour chercher à éloigner de son corps l'agent d'irritation, et ces mouvements se composent surtout de mouvements de flexion. Lorsqu'on irrite la partie postérieure de la moelle, dans le point où se trouve l'origine des nerfs des membres postérieurs, on excite directement ces nerfs ; on provoque ainsi une contraction spasmodique de tous les muscles correspondants, et comme l'ensemble des muscles extenseurs l'emporte beaucoup en puissance sur l'ensemble des muscles fléchisseurs, lorsqu'il s'agit de ces membres, c'est une extension convulsive que l'on détermine.

Les irritations expérimentales portant sur la région de la moelle épinière d'où naissent les racines des nerfs destinés aux membres antérieurs provoquent des mouvements de flexion avec adduction des membres antérieurs, si l'expérience est faite sur des grenouilles mâles, et une extension avec sorte d'abduction de ces mêmes membres, si ce sont des grenouilles femelles, et cela par la même raison, c'est-à-dire à cause de la prédominance de certains groupes musculaires des bras, des avant-bras et des mains chez les mâles, et d'autres groupes chez les femelles.

S'il n'existe pas de centres spéciaux pour la flexion et d'autres pour l'extension des membres postérieurs, chez les vertébrés, chez la grenouille par exemple, on est conduit à rejeter la théorie qne je mentionnais tout à l'heure et qui a été soutenue par M. Cayrade, théorie d'après laquelle la strychnine agirait d'une façon élective et exclusive sur les centres médullaires des mouvements d'extension de ces membres. Mais, en réalité,

l'interprétation que je viens de donner montre seulement que les faits allégués ne suffisent pas à prouver l'existence, dans la moelle épinière, de centres distincts pour l'extension, pour la flexion, pour l'abduction ou l'adduction des membres : elle ne nous autorise pas toutefois à nier l'existence de ces centres, et elle ne nous dispense pas, par conséquent, d'examiner, à l'aide de l'expérimentation, quelle est la valeur de cette théorie. Or il est facile de réfuter cette théorie par des expériences décisives. On a préparé d'une façon spéciale les grenouilles que je vous montre. On a coupé sur elles, du côté droit, les muscles extenseurs de la cuisse sur le bassin, ceux de la jambe sur la cuisse et ceux du pied sur la jambe, en laissant intacts les muscles fléchisseurs ; puis on a empoisonné ces grenouilles avec une très faible quantité de chlorhydrate de strychnine. Je suspends à l'aide d'un fil l'une de ces grenouilles par la mâchoire inférieure, puis je touche la région dorsale avec le bout d'une pince ; vous pouvez voir que le membre postérieur gauche s'étend convulsivement, tandis que c'est une flexion spasmodique des divers segments du membre postérieur droit qui se produit au même moment. Je recommence l'expérience ; même résultat, et il en est de même sur les autres grenouilles préparées de la même façon. Si vous voulez répéter cette expérience et vous placer dans les meilleures conditions de réussite, je vous conseille d'administrer à la grenouille préparée comme il vient d'être dit une quantité de poison suffisante pour déterminer assez rapidement une résolution générale, et de laisser ensuite l'animal dans un lieu frais et humide jusqu'au

lendemain. La grenouille sera alors sortie de la résolution musculaire, et elle offrira de nouveau des convulsions tétaniques, aussi intenses au moins qu'au début de l'intoxication et que l'on pourra provoquer pendant plusieurs jours. Mais, quelles que soient les conditions dans lesquelles on observe ce résultat expérimental, il n'en est pas moins tout à fait décisif, comme je viens de vous le dire ; et il montre, d'une façon absolument péremptoire, que la strychnine agit sur l'ensemble des appareils de provocation excito-motrice situés dans la moelle épinière, et non sur tel ou tel de ces appareils, à l'exclusion des autres. L'excitation motrice qui produit les contractions convulsives des muscles, chez l'animal strychnisé, agit à la fois sur les muscles extenseurs et sur les muscles fléchisseurs des membres postérieurs ; mais les muscles extenseurs l'emportant en volume et en puissance sur les muscles fléchisseurs, c'est une extension qui se produit. On peut expliquer de la même façon l'attitude que prennent les différentes autres parties du corps dans les convulsions du strychnisme.

Ce résultat expérimental enlève aussi toute valeur, ce me semble, à l'hypothèse émise plus récemment par M. Rollett, hypothèse d'après laquelle la forme des convulsions du strychnisme tiendrait à une différence d'excitabilité soit des diverses fibres motrices qui entrent dans la constitution des nerfs mixtes, soit des faisceaux primitifs qui forment les différents muscles. M. Rollett a vu que, en faisant varier le degré d'excitation électrique appliquée à un nerf, on peut obtenir des effets différents. Sous l'influence d'excitations fortes, ce seraient surtout les muscles extenseurs qui entreraient en con-

traction. Les expériences de M. Rollett offrent évidemment un certain intérêt : mais, pour qu'on puisse admettre la conclusion que ce physiologiste en a tirée, par rapport à l'excitabilité différente des diverses fibres motrices d'un nerf mixte, ou des faisceaux musculaires appartenant à tel ou tel muscle, il faudrait qu'il fût bien établi que toutes les particularités de chaque essai expérimental sont restées absolument les mêmes, sauf l'intensité de l'excitation. Car il suffit, comme je m'en suis assuré maintes fois, de faire varier le point d'application des électrodes sur un nerf mixte, tel que le nerf sciatique, par exemple, pour provoquer avec le même courant induit des mouvements différents des orteils : suivant que les électrodes sont appliquées sur la partie antérieure, sur la partie postérieure, sur l'un ou l'autre des bords du bout inférieur du tronc du sciatique, au milieu de la cuisse, après section transversale de ce nerf, il se produira soit un mouvement de flexion, soit un mouvement d'extension, soit un mouvement d'écartement des orteils.

En tout cas, les expériences que je viens de vous montrer sont tout aussi probantes contre l'hypothèse de M. Rollett que contre celle de M. Cayrade.

Est-ce sur la substance grise ou sur la substance blanche des parties excitables de l'axe cérébro-spinal que porte l'influence de la strychnine? Les développements dans lesquels nous allons entrer à propos du mécanisme de cette influence nous conduiront à admettre, avec presque tous les physiologistes, que c'est surtout sur la substance grise du bulbe rachidien et de la moelle épinière.

Nous avons déjà indiqué l'opinion de Magendie. Nous savons que, pour ce physiologiste, ce serait en irritant la moelle épinière, comme le ferait un excitant mécanique ou le fluide galvanique, que la strychnine provoquerait dans tous les muscles des contractions prolongées : d'où tétanos strychnique et asphyxie mortelle, par spasmes des muscles de l'appareil respiratoire.

Une autre théorie, formulée par Van Deen, Meyer, Marshall-Hall, par M. Brown-Séquard, est celle qui a réuni l'assentiment de la plupart des physiologistes. D'après la manière de voir de ces auteurs, ce ne serait pas en déterminant une irritation de la moelle que la strychnine agirait : ce poison produirait une exaltation de l'excitabilité des centres bulbo-médullaires, de telle sorte que les moindres excitations transmises à ces centres provoqueraient des réactions motrices violentes et généralisées.

Ce serait, dans cette théorie, la substance grise des parties excitables des centres nerveux qui serait affectée par la strychnine, et les convulsions tétaniques du strychnisme seraient exclusivement des phénomènes réflexes.

L'étude du strychnisme conduit à admettre, en effet, que les convulsions du strychnisme ont lieu par mécanisme réflexe. Si la substance grise de la moelle épinière, chez un animal strychnisé, était soumise à une irritation continue, comme le voudrait la théorie de Magendie, il semble que les convulsions devraient durer d'une façon ininterrompue jusqu'à l'épuisement presque complet de l'excitabilité médullaire; ou, du moins, si l'on conçoit qu'elles doivent cesser au moment où l'énergie

fonctionnelle de la moelle est notablement affaiblie par suite de son action exagérée et prolongée, il faudrait qu'elles reparussent spontanément, dès que cette énergie est suffisamment restaurée par le repos. Dans la théorie de Magendie, l'irritation de la substance grise doit être, en effet, incessante : dès que la moelle fatiguée et incapable, par cela même, de mettre en jeu les nerfs moteurs et les muscles, a récupéré le moindre degré d'excito-motricité, on devrait observer des secousses tétaniques jusqu'à nouvel épuisement des aptitudes fonctionnelles de ce centre. On pourrait même aller plus loin et dire que, si la théorie en question était exacte, les convulsions du strychnisme devraient avoir une autre forme ; il semble que ces convulsions devraient être analogues à des accès de contracture persistante, au lieu de se présenter sous forme de spasmes toniques à secousses successives, subintrantes.

On conçoit bien, au contraire, cette dernière forme de convulsions, lorsqu'on admet la théorie qui considère ces convulsions comme résultant d'incitations motrices provoquées par mécanisme réflexe. Au moment où cesse la première convulsion produite par la strychnine, le retour assez brusque du corps à l'état de repos détermine une nouvelle excitation, par le choc des diverses parties contre le sol, ou la table d'expérience. Cette excitation engendre une nouvelle convulsion réflexe qui elle-même, à son tour, en provoque une troisième, et ainsi de suite jusqu'à ce qu'une sorte d'accoutumance à ce genre d'excitation s'établisse, ce qui, joint à un certain degré d'affaiblissement de l'excitabilité médullaire, amène la cessation de l'attaque convulsive. Mais, même à ce mo-

ment, si l'on excite un peu fortement l'animal, on détermine aussitôt l'explosion d'une nouvelle crise, plus ou moins forte et prolongée. La moelle épinière est donc encore en état de produire d'assez violentes contractions réflexes des muscles, et, par conséquent, puisqu'elle était entrée en repos malgré cela, il est hors de doute que la strychnine n'y engendre pas une irritation continue.

Au premier abord, les convulsions initiales du strychnisme semblent être spontanées. En effet, quand on laisse les animaux dans le repos le plus complet possible, on voit éclater le premier accès de convulsions, sans provocation extérieure reconnaissable. Mais il est clair que, même dans ce cas, les causes excitatrices ne font pas défaut. Le contact des membres et du corps avec le sol, les mouvements respiratoires, ceux des yeux, de la langue, du pharynx, les impressions auditives, visuelles et autres, même les impressions viscérales, sont tout autant de causes excitatrices ; il en peut être même ainsi des impressions, non perçues, qui émanent, dans l'état normal, de tous les points de la surface tégumentaire et qui les mettent en communication physiologique avec les centres nerveux pour former les éléments des notions de position des différentes régions du corps. Lorsque l'excitabilité de la substance grise de la moelle a subi, par suite des progrès de l'intoxication strychnique, un haut degré d'exaltation, l'une quelconque de ces causes excitatrices suffit à faire éclater la première crise spasmodique.

Après un repos plus ou moins prolongé, les mêmes causes excitatrices amènent le même effet, c'est-à-dire

l'explosion d'une nouvelle crise spasmodique, semblable, comme forme, à la première, et souvent plus intense qu'elle ; et toutes les crises successives, jusqu'à la terminaison soit par la mort, soit par la guérison, soit par la production d'un état de résolution générale et plus ou moins persistante, comme cela a lieu chez les grenouilles lorsque la dose est un peu forte, surviennent par le même mécanisme.

Certaines des causes excitatrices que nous avons énumérées peuvent agir non seulement sur l'isthme de l'encéphale et le bulbe, mais encore sur les diverses régions de la moelle épinière. Aussi peut-on observer des crises spasmodiques, spontanées en apparence, dans le train postérieur de grenouilles sur lesquelles on a enlevé l'encéphale et la partie antérieure de la moelle épinière. J'ai souvent fait l'expérience dont il s'agit. On met à découvert, sur une grenouille vigoureuse, la région de la moelle épinière qui correspond aux racines des nerfs des membres antérieurs ; puis à l'aide d'un instrument quelconque, de la tête d'une épingle par exemple, on détruit par broiement tout l'encéphale et la région antérieure de la moelle jusqu'en arrière des origines des nerfs des membres antérieurs. Ces opérations préalables étant pratiquées, on introduit une petite quantité de chlorhydrate de strychnine, dissous ou non dissous, sous la peau d'une des régions latérales et supérieures de l'abdomen. Au bout de quelques minutes, sept à huit, on voit se produire, sans la moindre provocation extérieure reconnaissable, une violente attaque de strychnisme convulsif, limitée aux membres postérieurs et aux muscles de l'abdomen, et offrant, dans ces parties,

les mêmes caractères que si l'animal était intact. Cette première attaque est ordinairement suivie d'une seconde crise, mais après un intervalle de temps plus long que dans les conditions d'intégrité de la grenouille; puis le corps de l'animal reste immobile pendant une demi-heure, ou même davantage. Si l'on continue à observer la grenouille, on voit se produire, de temps à autre, une nouvelle crise spasmodique, et il en est ainsi jusqu'à la mort de l'animal, qui a lieu au bout de 36 ou 48 heures environ. Ces attaques convulsives, spontanées en apparence, sont suscitées bien certainement par des impressions provenant, soit de la plaie de la moelle épinière, soit d'un point quelconque des téguments du train postérieur, soit des viscères abdominaux.

On peut encore alléguer contre la théorie de Magendie les résultats des intoxications strychniques faites sur des animaux préalablement soumis à l'action des inhalations d'éther ou de chloroforme, ou des injections hypodermiques ou intra-veineuses de chloral hydraté. Ce sont là des expériences dont j'aurai à vous parler plus tard; mais je ne puis me dispenser de vous en dire quelques mots dès à présent.

Lorsqu'on fait absorber une quantité, même considérable, d'un sel de strychnine à un mammifère éthérisé, chloroformé, ou chloralisé, il ne se produit pas la moindre contraction spasmodique des muscles à faisceaux primitifs striés; aussi l'animal reste-t-il absolument immobile, inerte, et même les excitations expérimentales ne donnent lieu à aucune attaque convulsive, directement reconnaissable. Or l'anesthésie déterminée par l'éther, le chloroforme ou l'hydrate de chloral, n'abolit

pas l'excitabilité motrice de la moelle épinière : les excitants expérimentaux, appliqués immédiatement sur la moelle d'un animal ainsi anesthésié, provoquent de violents mouvements dans les parties en relation par leurs nerfs avec la région de la moelle excitée. Si donc la strychnine agissait sur la moelle épinière comme un excitant direct, ainsi que le pensait Magendie, elle devrait susciter, chez un animal éthérisé, chloroformé ou chloralisé, les mêmes attaques convulsives que chez un animal non anesthésié préalablement. Cette absence d'action convulsivante, que vous pouvez constater sur ces grenouilles éthérisées, puis strychnisées, en attendant que je vous montre le même fait sur des mammifères, s'explique facilement dès qu'on admet que les convulsions du strychnisme ne peuvent se produire que par un mécanisme réflexe. La chloralisation, la chloroformisation, l'éthérisation et les autres moyens analogues abolissent, en effet, la sensibilité et même l'impressionnabilité excito-motrice de la moelle et du bulbe rachidien, et l'on conçoit, par suite, que les accès convulsifs du strychnisme, s'ils sont de nature réflexe, soient rendus impossibles par ces intoxications préalables.

Je viens de vous indiquer l'opinion généralement adoptée, par rapport au mécanisme de la production des effets convulsifs de l'empoisonnement par la strychnine. Je crois devoir ajouter qu'il ne suffit pas, pour formuler une théorie entièrement satisfaisante, d'admettre que l'excitabilité réflexe de la substance grise de la moelle épinière est exaltée par la strychnine. Cette exaltation, suivant toute vraisemblance, est incomparablement plus considérable que celle à laquelle donne lieu la section

de la moelle épinière, ou la destruction de l'encéphale. Aussi les effets sont-ils bien différents. Lorsque sur un animal décapité, sur une grenouille par exemple, on irrite légèrement un des orteils d'un membre postérieur, on provoque un mouvement réflexe borné à ce membre ; si on l'irrite avec plus de force, on voit se produire un mouvement réflexe des deux membres postérieurs ; si enfin l'irritation est plus violente encore, les quatre membres entrent en mouvement. Mais ces réactions réflexes ont une forme plus ou moins constante : elles ont un caractère plus ou moins manifeste soit de défense, soit de fuite ; ce sont certains groupes musculaires qui sont mis en action efficiente, tandis que les autres restent en repos ou n'agissent que pour soutenir le mouvement à titre d'antagonistes. Ce sont là les vrais effets de l'exaltation que déterminent dans les propriétés physiologiques de la substance grise de la moelle épinière les sections qui séparent de l'encéphale ce centre nerveux. Il n'y a rien qui ressemble à cela dans les accès convulsifs du strychnisme ; et, en particulier, chez un animal strychnisé, on ne voit jamais rien qui rappelle les phénomènes d'adaptation des mouvements réactionnels, que l'on observe chez les animaux décapités. Cela tient sans doute à l'excessive exaltation de l'excitabilité de la substance grise de la moelle chez les vertébrés strychnisés. Il n'est plus possible qu'il se produise des réactions motrices adaptées dans un tel état d'éréthisme médullaire.

Les excitations provenant de tel ou tel point du corps, au lieu de se propager en suivant une certaine direction dans la moelle épinière et d'y mettre en action, d'une façon plus ou moins élective, tels ou tels foyers d'incita-

tion motrice, se dispersent immédiatement dans toute l'étendue de la substance grise bulbo-médullaire et donnent lieu à des réactions d'ensemble toujours les mêmes, et dont la forme et la direction ne sont régies, dans les diverses régions du corps, que par la puissance prédominante de tels ou tels groupes musculaires.

Ce que je dis des convulsions de l'intoxication strychnique s'applique aux différentes affections convulsives de l'homme et, en particulier, au tétanos qui, dans son plein développement, ressemble, sous le rapport de la physionomie symptomatique, au strychnisme. Il y a évidemment aussi, chez le tétanique, une exaltation excessive de l'excitabilité de la moelle épinière. Je vous ferai d'ailleurs remarquer, en passant, que la ressemblance symptomatique entre le tétanos traumatique ou spontané, même lorsqu'il est généralisé, et le strychnisme, est atténuée par quelques traits distinctifs, entre autres par les phénomènes de contracture permanente qui se montrent toujours dans le tétanos et qu'on n'observe pas dans l'intoxication par la strychnine.

Il est encore une question qui pourrait être soulevée à propos du mécanisme de l'action de la strychnine sur la moelle épinière. Tous les éléments anatomiques propres de la substance grise de la moelle sont-ils mis en état de surexcitabilité? La strychnine agit-elle exclusivement, au contraire, sur ceux de ces éléments qui jouent un rôle dans le fonctionnement sensitif, en laissant intactes, ou à peu près, les propriétés physiologiques de ceux qui fonctionnent comme éléments moteurs? C'est dans ce dernier sens qu'on serait entraîné à conclure, si l'on tenait compte uniquement des faits qui démon-

trent que, chez les animaux engourdis par les anesthésiques (éther sulfurique, chloroforme, chloral, etc.), la strychnine est impuissante à déterminer des convulsions. En effet, comme chez ces animaux les excitations expérimentales, portant directement sur la moelle épinière, provoquent encore de fortes contractions musculaires, il est clair que ce centre nerveux a conservé, malgré l'anesthésie, son pouvoir moteur. Si la strychnine agissait sur les éléments moteurs de la moelle comme sur ses éléments sensitifs, l'éthérisation, la chloralisation, etc., ne devrait pas empêcher le tétanos strychnique de se produire. A ce raisonnement, qui conduirait, on le voit, à admettre une action élective de la strychnine sur les éléments sensitifs de la moelle, on peut objecter, en principe, qu'il ne paraît guère possible de supposer entre les éléments moteurs et les éléments sensitifs de la moelle épinière une différence d'état moléculaire ou d'état chimique telle que la strychnine puisse agir sur les uns à l'exclusion des autres; on doit objecter encore que l'expérience qui sert de base au raisonnement dont il s'agit n'a pas la valeur qu'on voudrait lui attribuer. Si la strychnine ne détermine pas de convulsions chez un animal éthérisé, chloroformé, etc., cela ne tient pas à ce que les éléments moteurs médullaires ne sont pas impressionnés par la strychnine; mais cela est dû à ce que ces éléments ne peuvent plus être mis en jeu par le mécanisme qui les fait passer à l'état d'activité, c'est-à-dire par le mécanisme des phénomènes réflexes.

Ces développements nous ramènent à l'étude du mécanisme des convulsions de la strychnine. Nous avons déjà dit que les convulsions du strychnisme sont d'ordre ré-

flexe : en d'autres termes, ces phénomènes ne se manifestent qu'à la condition d'être provoqués par une excitation centripète, pouvant avoir d'ailleurs son point de départ dans les régions les plus diverses du corps, voire même dans les centres nerveux.

Cette proposition est-elle exacte dans sa teneur absolue? La strychnine n'exerce-t-elle, en réalité, sur la substance grise de la moelle, aucune action directement excitante pouvant donner lieu à des phénomènes spasmodiques? Je suis amené à examiner la question, posée dans ces termes, par les expériences de Richter et de M. Sigmund Mayer, expériences intéressantes, dont je dois vous donner connaissance.

Ces physiologistes ont constaté que la pression générale du sang dans les artères s'élève d'une façon notable sous l'influence de la strychnisation. Pour obtenir des résultats bien nets, M. Sigmund Mayer a fait ses expériences sur des animaux préalablement curarisés, afin d'éviter les effets que les convulsions du strychnisme pourraient produire, par elles-mêmes, sur la pression du sang. C'est donc sur des animaux curarisés et immobiles, par conséquent, qu'il a vu la pression intra-artérielle s'élever au moment où se produisait l'action de la strychnine. Cette élévation de la pression ne tenait pas à une influence exercée par la strychnine sur le cœur, soit directement, soit par l'intermédiaire du système nerveux; car, d'une part, le résultat avait lieu, même après la section des deux nerfs pneumogastriques, et, d'autre part, il faisait défaut, lorsqu'on avait pratiqué une section transversale complète de la moelle épinière, à la partie supérieure de la région cervicale. Cette dernière expé-

rience montrait bien que l'élévation de la pression intra-artérielle générale était due à une influence de la strychnine sur l'ensemble des vaisseaux munis d'une tunique artérielle, c'est-à-dire à une constriction de la plupart de ces vaisseaux, déterminée par l'action du poison sur les centres vaso-moteurs et plus particulièrement sur le centre des actions vaso-motrices généralisées, en un mot sur le bulbe rachidien.

Je dois dire que j'ai répété les expériences de M. Sigmund Mayer, en me plaçant dans les mêmes conditions que lui, c'est-à-dire en opérant sur des chiens préalablement curarisés, et que j'ai obtenu les mêmes résultats. J'ai déjà eu occasion de parler de ces expériences dans mon cours de l'année 1873 (*Leçons sur la physiologie et la pathologie de l'appareil vaso-moteur*, p. 679 et suiv.). L'élévation de pression que l'on obtient, dans ces conditions, sous l'influence de la strychnisation, est considérable. La pression peut, comme le dit Richter, monter jusqu'au double du degré normal.

Ces expériences sembleraient, de prime abord, pouvoir être invoquées en faveur de l'opinion de Magendie. On pourrait, en effet, les considérer comme prouvant que la strychnine détermine un état d'irritation des centres nerveux. Cet état d'irritation, lorsque l'appareil nervo-musculaire de la vie animale est mis dans l'impossibilité d'agir par la curarisation préalable, se traduirait par une excitation vaso-constrictive généralisée.

La constriction des vaisseaux à tunique musculaire et l'élévation de pression qui en est la conséquence ne seraient même pas les seules manifestations qu'on pourrait attribuer à cette irritation des centres nerveux chez les

animaux curarisés; car, lorsque la moelle n'est pas coupée dans la région cervicale, on voit aussi dans ces conditions, au moment où l'intoxication strychnique s'effectue, les globes oculaires faire saillie, les paupières s'écarter et les pupilles se dilater. En outre, la rate se resserre fortement, et les mouvements du cœur se modifient plus ou moins. Parfois même, mais rarement, il y a une miction plus ou moins abondante. Tous ces phénomènes se produisent aussi sans provocation extérieure, du moins sans cause excitatrice immédiatement reconnaissable.

Eh bien, je crois encore aujourd'hui, comme je le disais en 1873, que ces différents phénomènes, malgré les apparences, sont de nature réflexe. Chez les animaux curarisés et soumis à la respiration artificielle, l'impressionnabilité de la moelle épinière subit la même exaltation, sous l'influence de l'intoxication strychnique, que chez les animaux qui n'ont pas subi la curarisation préalable. Or, au moment où cette exaltation atteint son acmé, comme la sensibilité des diverses parties n'a pas été modifiée par le curare, les diverses causes qui déterminent, chez un animal non curarisé, l'explosion des accès convulsifs du strychnisme, agissent tout aussi puissamment chez celui qui a été soumis à la curarisation préalable. Parmi ces causes provocatrices, il en est une qui fait évidemment défaut, c'est le mouvement de la respiration spontanée; mais cette cause est remplacée par les excitations que crée la respiration artificielle. L'élévation de la pression sanguine intra-artérielle est continue, il est vrai, tandis que les convulsions qui se produisent dans le domaine de la vie animale sont passagères, récidivantes; mais les éléments musculaires des parois vasculaires sont

innervés par le grand sympathique, et il n'y a rien de contradictoire à admettre que, dans l'état d'éréthisme où se trouve l'impressionnabilité des centres nerveux, ces éléments puissent offrir des spasmes toniques réflexes plus ou moins continus [1].

D'ailleurs, pour prouver que l'élévation de la pression sanguine intra-artérielle, chez un animal strychnisé, est bien due à une action vaso-constrictive réflexe et non à une irritation directe des centres vaso-moteurs par la strychnine, il suffit de constater que cette élévation n'a plus lieu lorsque la réflectivité ou, si l'on veut, l'impressionnabilité excito-motrice des centres nerveux est abolie chez l'animal soumis à l'intoxication strychnique. Cette abolition est facile à déterminer. On y réussit, à coup sûr, en chloralisant les animaux avant de les empoisonner par la strychnine. Dans ces conditions spéciales, on n'observe plus la moindre augmentation de la pression sanguine intra-artérielle, pendant tout le temps que dure, à un degré suffisant, l'action du chloral hydraté. Or je répéterai ici ce que je vous ai déjà dit, à savoir que l'hydrate de chloral aux doses où on l'emploie dans ces expériences, tout en abolissant les réactions réflexes qui ont l'axe cérébro-spinal pour point de départ, laisse subsis-

1. L'augmentation de pression intra-artérielle qui se produit au moment où les modifications de la substance grise médullaire par la strychnine ont atteint un haut degré, ne se maintient pas longtemps au même niveau. Au bout d'un nombre variable de minutes, la pression s'abaisse un peu. Si l'on frappe alors un coup brusque sur la table d'expériences, on détermine un ébranlement de l'animal, ébranlement qui se traduit, après quelques instants, par une montée considérable et passagère de la pression. En même temps les globes oculaires sont propulsés, les paupières s'écartent, les pupilles se dilatent et ces effets ne durent comme le précédent que peu de temps; comme lui, ils ne se manifestent aussi que quelques instants après le choc : ce dernier caractère tient à ce qu'il s'agit d'actions s'effectuant dans le domaine du grand sympathique.

ter les effets des excitations directes du bulbe rachidien et de la moelle épinière. Si donc l'élévation de la pression sanguine intra-artérielle était due à une irritation directe des éléments de ces centres nerveux par la strychnine, ce phénomène se manifesterait sous l'influence de ce poison chez un animal préalablement chloralisé, comme dans le cas où la strychnine est seule administrée.

Si les arguments que je viens de présenter ont bien la valeur que je leur attribue, je suis autorisé, ce me semble, à tenir pour rigoureusement exacte la conclusion suivante, que nous avons déjà formulée : les phénomènes spasmodiques du strychnisme sont tous de nature réflexe.

DIXIÈME LEÇON

STRYCHNINE (*Suite*).

Réfutation de l'hypothèse de Stannius sur le mécanisme de la production des accès de strychnisme. — Examen des opinions de Cl. Bernard touchant l'action primitive de la strychnine sur les fibres nerveuses sensitives et son action secondaire, médiate, sur les fibres motrices. — L'action des fibres nerveuses motrices sur les muscles peut être paralysée chez la grenouille par des doses relativement fortes de strychnine. — Il en est de même chez les mammifères eux-mêmes, lorsqu'on fait usage de très hautes doses de ce poison. — La strychnine, à fortes doses, agit, comme le curare, sur les extrémités périphériques des fibres nerveuses motrices, entre ces extrémités et la substance contractile des faisceaux musculaires primitifs. — Le segment périphérique d'un nerf mixte coupé perd plus vite sa motricité que le nerf homologue de l'autre côté, chez une grenouille curarisée, moins vite chez une grenouille strychnisée (Cl. Bernard) : raisons physiologiques de cette différence. — Action de la strychnine sur les muscles. — Action sur le système nerveux grand sympathique : phénomènes oculo-pupillaires; phénomènes vaso-moteurs. — Action sur le cœur, sur l'intestin, la vessie, la rate. — Action sur les poissons électriques. — Influence de la respiration artificielle sur les convulsions du strychnisme. — Action de la strychnine sur le foie.

Les deux théories que nous venons d'examiner, celle de Magendie et celle de Marshall-Hall et de M. Brown-Séquard, ne sont pas les seules qui aient été émises pour expliquer le mécanisme de l'action convulsivante de la strychnine. Bien que nous ayons pris nettement parti pour la seconde, nous devons examiner une autre théorie, imaginée par Stannius (*Müllers Archiv*, 1837, p. 223). D'après ce physiologiste, la strychnine agirait primitive-

ment sur les fibres sensitives et, plus particulièrement, sur les racines des nerfs sensitifs et les racines postérieures des nerfs mixtes. Stannius prétendait qu'après la section de toutes les racines postérieures, faite sur une grenouille, si l'on empoisonne l'animal avec de la strychnine, il ne se produit pas de convulsions. C'est là, il faut bien le dire, le seul argument d'apparence solide qui ait été allégué par les partisans de la théorie en question. Or cet argument est, en réalité, sans grande consistance. La théorie qui admet que les spasmes du strychnisme sont de nature réflexe explique très facilement comment, dans de telles conditions, les convulsions peuvent ne plus se manifester. La section de toutes les racines postérieures coupe, en effet, la route suivie par la plupart des excitations centripètes qui pourraient provoquer ces convulsions. En outre, cette opération a pour résultat constant un affaiblissement considérable des aptitudes fonctionnelles de la moelle épinière; de telle sorte que les excitations qui arrivent encore à ce centre nerveux, celles qui, par exemple, viennent se rendre au bulbe rachidien et à l'isthme de l'encéphale, peuvent ne pas faire entrer en jeu l'activité motrice médullaire, dans l'état de dépression où l'a réduite la section de toutes les racines postérieures. Du reste, et cette réfutation est péremptoire, on peut encore parfois, même dans ces conditions si défavorables, susciter des convulsions, ainsi que l'a démontré Van Deen (1841). C'est ce qu'on observe lorsqu'on jette à terre un peu violemment une grenouille ainsi opérée; seulement on ne provoque ainsi qu'un spasme instantané, sans reprises, parce que la secousse ainsi produite ne peut plus, à cause de la

presque impossibilité des excitations réflexes et de l'affaiblissement des aptitudes fonctionnelles de la moelle, provoquer des secousses convulsives secondaires.

La théorie de Stannius doit donc être entièrement rejetée.

Cl. Bernard a émis une hypothèse qui n'est, en somme, qu'une modification de celle de Stannius, mais qui mérite toutefois un examen particulier.

Cl. Bernard admet que la strychnine agit sur les nerfs sensitifs d'une façon élective. De même que le curare est, pour lui, le poison des nerfs moteurs, la strychnine serait le poison des nerfs sensitifs. La strychnine tuerait la fibre nerveuse sensitive, comme le curare tue la fibre nerveuse motrice.

Nous avons vu, en étudiant le curare, que ce poison ne tue pas directement la fibre nerveuse motrice : en me fondant sur l'expérimentation, j'ai même été amené à vous dire que, suivant toute vraisemblance, le curare n'agit point, en réalité, sur cette fibre. Le curare ne saurait donc pas, si je suis dans le vrai, être considéré comme le poison de la fibre nerveuse motrice. Est-on mieux en droit de regarder la strychnine comme le poison de la fibre sensitive? C'est ce qu'il s'agit maintenant d'examiner.

Voici de quelle façon Cl. Bernard expose sa manière de voir dans son *Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie générale en France* (1867) : « La strychnine empoisonne d'une façon inverse du curare. Le curare tue le nerf moteur en engourdissant et en déprimant ses propriétés. La strychnine, au contraire, empoisonne le nerf sensitif en excitant ses propriétés et en

les exagérant, de sorte qu'elle amène la mort de l'élément sensitif par l'épuisement qui résulte de son excès d'activité. Or comme, par la relation naturelle des éléments, l'élément nerveux sensitif réagit sur le nerf moteur et celui-ci sur le muscle, il s'ensuit que l'irritation du nerf sensitif excite le nerf moteur, qui agit à son tour sur le muscle. C'est pourquoi la strychnine finit par épuiser à des degrés divers, suivant la dose du poison, les trois éléments, mais en détruisant d'abord les propriétés de l'élément sensitif, puis celles de l'élément nerveux moteur, et enfin celles du muscle (p. 163). »

L'action de la strychnine, d'après Cl. Bernard, porterait non pas sur toute la longueur de la fibre sensitive, ni sur son extrémité périphérique, mais sur son extrémité centrale, « peut-être sur sa cellule terminale dans la moelle, qui serait sous ce rapport, et jusqu'à un certain point, l'analogue de la plaque nerveuse du nerf moteur. » C'est en déterminant une violente excitation de cette extrémité centrale, ou de cette cellule centrale, que la strychnine mettrait en jeu, avec une intensité exagérée, toute la fibre sensitive correspondante, et déterminerait, par excès d'activité, l'abolition de la propriété physiologique de cette fibre.

Les convulsions, chez les animaux strychnisés, ne seraient donc pas dues, d'après Cl. Bernard, à une exagération de l'excitabilité des fibres sensitives, exagération produite par une action directe de la strychnine sur ces fibres, dans leur trajet du centre à la périphérie ; elles n'auraient pas non plus pour cause une modification directe de l'impressionnabilité de leurs extrémités périphériques. L'expérience de Van Deen, que je viens de

citer pour réfuter l'opinion de Stannius, ne saurait laisser de doutes à cet égard. D'autres expériences pourraient être mentionnées aussi comme parlant dans le même sens. C'est ainsi qu'on voit des convulsions éclater encore dans les membres postérieurs d'une grenouille à laquelle on fait absorber de la strychnine, après avoir lié l'aorte, un peu avant sa bifurcation terminale. Il ressort clairement de cette expérience que les effets convulsivants de la strychnine ne sont pas dus à une action directe de cette substance sur les nerfs sensitifs ou sur leurs extrémités terminales périphériques (Brown-Séquard, *Comptes rendus de la Société de biologie*. 1849, p. 119). La même conclusion découle naturellement d'une autre expérience de M. Brown-Séquard : sur une grenouille il coupe préalablement en travers la moelle épinière au niveau de l'origine des nerfs des bras, et il sectionne avec soin toutes les artères allant de l'aorte à la colonne vertébrale, puis il fait absorber de la strychnine par l'animal ainsi opéré. Dans cette expérience, la circulation n'est pas interrompue dans les membres postérieurs ; elle est, au contraire, interceptée dans la moelle épinière. Or, dans de telles conditions, bien que la moelle épinière conserve encore sa réflectivité pendant plus d'une demi-heure, la strychnine ne produit pas le moindre spasme tétanique dans le train postérieur (Brown-Séquard, *loc. cit.*).

Ces diverses expériences, d'ailleurs, ne prouvent rien contre l'hypothèse de M. Cl. Bernard, et il est même difficile de contrôler, au moyen de l'expérimentation, sa manière de voir relative au point sur lequel agirait primitivement la strychnine. Il faut bien le dire : du

moment que Cl. Bernard admet que ce point peut être la cellule centrale dans laquelle se termine la fibre sensitive, sa théorie, sous ce rapport, tend à se confondre avec celle qui admet l'action primitive de la strychnine sur la substance grise médullaire. La discussion ne peut donc porter que sur le mode suivant lequel la strychnine agirait sur cette cellule centrale, ou, d'une façon plus générale, sur les parties de la substance grise qui sont douées d'impressionnabilité excito-réflexe. Ces parties sont-elles excitées directement par la strychnine de façon à déterminer, par cela même, le tétanos strychnique? Ou bien leur impressionnabilité est-elle simplement exaltée, et les convulsions du strychnisme sont-elles réflexes? Nous sommes ainsi ramenés à des questions déjà débattues dans la dernière leçon et sur lesquelles je me suis déjà prononcé : vous devez vous rappeler que nous avons été conduits à adopter la théorie de Marshall-Hall, Meyer, M. Brown-Séquard. De même que ces physiologistes, nous admettons que l'effet produit par la strychnine sur la moelle est une exaltation de l'excitabilité médullaire et nous considérons les convulsions du strychnisme comme des phénomènes morbides réflexes.

Mais il est, dans la théorie de Cl. Bernard, d'autres points que l'on peut soumettre à la critique expérimentale. On peut rechercher s'il est vrai : 1° que la strychnine abolisse la propriété physiologique des fibres nerveuses sensitives, par suite de l'excès d'excitation à laquelle elles sont soumises ; 2° que ce poison détruise aussi la propriété des fibres nerveuses motrices, par le même mécanisme.

Occupons-nous d'abord des fibres nerveuses sensi-

tives. Pour que la strychnine soit le poison de la fibre nerveuse sensitive, il faut que cette substance détruise, comme l'admet M. Cl. Bernard, la propriété physiologique de cette fibre; qu'il tue cette fibre, comme il le dit (*Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses*, p. 312). Je ne reviendrai pas sur ce que j'ai dit, à propos du curare, sur le sens qu'il faut donner à l'expression *propriété physiologique* d'un élément anatomique. Si vous avez bien présent à l'esprit ce que je vous en ai dit, vous comprendrez facilement que l'on ne serait pas en droit de dire que la propriété des fibres nerveuses sensitives est abolie, tuée, chez un animal soumis à l'intoxication par la strychnine, même alors qu'on aurait constaté que l'excitation expérimentale de ces fibres ne détermine plus aucune douleur. Il est clair que l'on pourrait expliquer cette paralysie des fibres sensitives, en admettant que les régions de la substance grise médullaire, avec lesquelles les extrémités centrales de ces fibres entrent en relation anatomo-physiologique, ont été engourdies, paralysées elles-mêmes par le poison. S'il en était ainsi, les fibres nerveuses sensitives, bien qu'ayant conservé leurs propriétés, leur excitabilité, leur conductibilité, etc., leur névrilité, en un mot, ne pourraient plus, lorsqu'elles sont soumises à une excitation, même la plus violente, provoquer la moindre douleur ou la moindre réaction réflexe.

Mais nous pouvons attaquer de front la proposition en question. Pour cela, nous devons examiner si, véritablement, la strychnine abolit la sensibilité des diverses parties excitables du corps.

Les expériences à faire, pour nous éclairer sur ce point, sont les mêmes que celles qui ont été instituées lorsqu'on a voulu savoir si le curare agit sur le fonctionnement des nerfs sensitifs comme il agit sur celui des nerfs moteurs de la vie animale.

Voici deux grenouilles vertes. Sur l'une d'elles, on a étreint le tronc tout entier à sa partie postérieure, dans une ligature très serrée, à l'exception des nerfs destinés aux membres postérieurs. Les os du bassin et l'extrémité coccygienne de la colonne vertébrale ont été préalablement sectionnés, de façon à permettre à la ligature d'exercer une compression assez forte sur les parties molles pour que les artères iliaques soient entièrement fermées à la circulation. Sur l'autre grenouille, on a lié très fortement la cuisse droite, à l'exception du nerf sciatique, et l'on a ensuite sectionné complètement les muscles de la cuisse et le fémur, au-dessous de la ligature. Chez la première grenouille, les deux membres postérieurs ne sont plus en communication avec le reste du corps que par leurs nerfs : toute circulation artérielle y est interrompue ; chez la seconde, la jambe et le pied du côté droit ne communiquent plus avec la partie supérieure de la cuisse et le tronc que par le nerf sciatique ; la circulation est pareillement abolie d'une façon absolue dans ces segments du membre postérieur droit. On vient d'injecter chez chacune de ces grenouilles, sous la peau de l'avant-bras gauche, deux milligrammes de chlorhydrate de strychnine en solution dans une faible quantité d'eau distillée.

Les convulsions strychniques ont éclaté brusquement chez ces deux grenouilles, il y a quelques instants, et

voilà que déjà ces convulsions s'affaiblissent. Elles sont évidemment plus intenses maintenant dans les parties dont la circulation artérielle a été préalablement interceptée que dans les autres parties du corps. Encore quelques moments, et elles n'auront plus lieu que dans les parties anémiées. C'est là un fait d'observation constante et dont nous comprendrons bien la raison tout à l'heure.

Les deux grenouilles sont actuellement dans un état de résolution complète; de temps en temps, il se produit encore un léger mouvement spasmodique dans les parties qui ne reçoivent plus de sang artériel. C'est à présent qu'il est facile de constater que la sensibilité n'est pas éteinte dans le tronc, la tête et les membres antérieurs, bien que ces régions du corps soient dans une immobilité flaccide complète. En effet, lorsque je pince un des doigts d'une des mains, ou lorsque je gratte légèrement avec l'extrémité d'une pince anatomique la peau de la tête, les parties dans lesquelles la circulation artérielle est restée intacte demeurent inertes; au contraire, un mouvement brusque, spasmodique, se manifeste aussitôt dans les deux membres postérieurs de la première grenouille; dans la jambe et le pied du côté droit, chez la seconde grenouille. Et il en est de même quand on dépose une goutte d'acide acétique ou sulfurique dilué dans de l'eau sur la peau d'un des points quelconques du tronc, de la tête, ou des membres antérieurs, ou aussi, chez la seconde grenouille, sur la peau du membre postérieur gauche.

C'est là un fait que J. Müller avait déjà signalé. « J'ai fait, sur des grenouilles, dit-il, une expérience qui m'a

procuré les mêmes résultats et qui est fort instructive. Je coupai transversalement tous les vaisseaux et les muscles d'une des cuisses et les enlevai, en ayant soin de ménager les nerfs; j'empoisonnai alors l'animal avec de la noix vomique; l'irritabilité fut promptement éteinte dans la patte demeurée intacte, et bientôt on vit survenir les suites ordinaires de l'empoisonnement des grenouilles par les narcotiques, c'est-à-dire qu'il suffisait du moindre attouchement pour que l'animal fût pris tout entier de convulsions; après la cessation de ces dernières dans le corps, les muscles du mollet de la patte préparée continuèrent encore d'en éprouver dès qu'on touchait un point quelconque du corps. Ainsi, la patte qui ne recevait plus de sang conservait son irritabilité pour les excitations partant de la moelle épinière, beaucoup plus longtemps que l'autre patte, dont les nerfs et les muscles étaient exposés à l'action du poison lui-même par le sang. On va donc trop loin quand on dit que les poisons agissent seulement sur les parties centrales; leur action porte aussi sur les nerfs eux-mêmes, par l'intermédiaire de la circulation. » (*Manuel de physiologie*, 4e éd., 1844, trad. par A.-J.-L. Jourdan, t. I, p. 549.)

J'ai tenu à vous lire ce passage, parce qu'il est très-explicite relativement au point en discussion. MM. Martin-Magron et Buisson ont aussi mis en évidence cette survie de la sensibilité chez les grenouilles dans les parties qui, sous l'influence d'une irrigation un peu prolongée par le sang chargé des principes toxiques de la strychnine, ont perdu toute motilité volontaire et réflexe. Vous avez vu des résultats expérimentaux, ob-

tenus sous vos yeux, qui vous ont convaincus bien mieux que l'autorité des physiologistes précités. Il n'y a aucun doute à conserver sur ce fait de la persistance de la sensibilité dans les régions dont le mouvement est paralysé par la strychnine, et, par suite, on est en droit de conclure que la strychnine ne tue pas les nerfs sensitifs, n'abolit pas leurs propriétés physiologiques, en un mot n'est pas le poison des fibres sensitives. Sous ce rapport, on peut, avec MM. Martin-Magron et Buisson, rapprocher la strychnine du curare.

Il est vrai que les mouvements provoqués dans le membre ou les membres préservés du conflit avec le sang chargé de strychnine sont faibles, si on les compare à ceux qu'on observe chez les grenouilles curarisées après la même vivisection préalable. Vous pouvez le remarquer sur ces grenouilles qui ont servi à notre démonstration. Quand on touche la peau de la partie supérieure de la tête ou celle des bras, les membres préservés exécutent aussitôt un mouvement très léger. Peut-on déduire de là, que les propriétés des fibres sensitives cutanées, dans les régions rendues inertes par la strychnine, ont été épuisées ou réduites au minimum par la stimulation violente du strychnisme? D'abord, si l'on interprétait ainsi cette faiblesse des mouvements réflexes que provoque, dans les membres préservés du contact du sang empoisonné, l'excitation de la peau des régions atteintes par la substance toxique, on conviendrait par cela même que la sensibilité de ces régions n'est pas abolie, et, par conséquent, on reconnaîtrait que la strychnine n'est pas le poison des fibres sensitives. Mais rien ne prouve que la sensibilité soit affaiblie, et il me

paraît tout à fait évident qu'elle reste intacte. En effet, ces faibles réactions des membres préservés se produisent sous l'influence des plus légères excitations des régions empoisonnées. Il suffit de toucher légèrement un des doigts d'une des mains chez les grenouilles sur lesquelles je viens d'appeler plusieurs fois votre attention, pour déterminer un mouvement des deux membres postérieurs chez l'une, ou de la jambe et du pied du côté droit chez l'autre. Ce qui est affaibli, ce n'est pas l'impressionnabilité des extrémités périphériques des nerfs sensitifs, ni même celle de l'axe cérébro-spinal; mais c'est l'énergie de la réflectivité bulbo-médullaire; et l'on conçoit bien qu'il en soit ainsi, alors que la moelle épinière et le bulbe rachidien ont été soumis à une surexcitation excessive, à une sorte de surmenage qui a dû nécessairement déterminer une fatigue extrême des éléments de ce centre nerveux.

Je conclus donc, relativement à l'action de la strychnine sur les fibres nerveuses sensitives et même sur leurs foyers d'origine bulbo-médullaires, comme l'avaient fait déjà MM. Martin-Magron et Buisson : *La strychnine ne détruit pas les propriétés physiologiques des fibres nerveuses sensitives et de leurs foyers d'origine; la sensibilité n'est pas abolie chez les animaux empoisonnés par la strychnine.*

Examinons maintenant l'action de la strychnine sur les fibres nerveuses motrices. Nous avons vu que, d'après Cl. Bernard, la strychnine épuiserait « à des degrés divers, suivant la dose du poison, les trois éléments (le nerf sensitif, le nerf moteur et le muscle), mais en détruisant d'abord les propriétés de l'élément sensitif,

puis celles de l'élément nerveux moteur et enfin celles du muscle. » L'abolition des propriétés du nerf moteur serait ainsi le résultat de l'excès d'excitation à laquelle il serait soumis, non pas directement, mais par suite de l'irritation produite par la strychnine dans les éléments nerveux sensitifs et des réactions motrices réflexes provoquées par cette irritation.

Il est nécessaire de dire tout d'abord que, chez un mammifère qui meurt empoisonné par la strychnine, les nerfs moteurs ont conservé toute leur motricité, même lorsque la mort a lieu après plusieurs accès violents de convulsions strychniques. On ne peut donc pas dire que, chez les mammifères, la propriété physiologique des fibres nerveuses motrices soit épuisée par les excitations auxquelles elles sont soumises sous l'influence de l'intoxication strychnique.

Il en est de même chez les batraciens. Ainsi que nous l'avons dit, lorsque la dose de strychnine introduite sous la peau d'une grenouille est un peu élevée, l'animal, après une série plus ou moins longue d'accès convulsifs d'abord très violents, puis de plus en plus faibles, tombe dans un état de résolution complète, avec flaccidité de tous les muscles. Les irritations diverses auxquelles on soumet les différents points de son corps ne provoquent plus la moindre réaction convulsive. L'animal est en état de mort apparente. Or, si l'on met alors l'un des nerfs sciatiques à nu, on constate que ce nerf a conservé, ou tout à fait, ou à peu près, sa motricité normale. Nous avons vu qu'à ce moment la sensibilité persiste encore intacte, ou à peu près. On peut donc poser en fait que, au moment où se produit l'état de

mort apparente chez une grenouille strychnisée, les fibres nerveuses motrices et les fibres nerveuses sensitives n'ont pas perdu leurs propriétés physiologiques.

Il y a là évidemment une différence frappante entre les effets du curare et ceux de la strychnine, observés chez la grenouille. Si la sensibilité persiste encore chez une grenouille curarisée, au moment où le poison a déterminé une paralysie du mouvement des diverses parties du corps, l'action des fibres motrices sur les muscles est abolie à ce même moment.

Mais si la motricité des fibres nerveuses motrices persiste en général, à son degré normal, ou à peu près, chez une grenouille strychnisée, à l'instant où commence la période de résolution musculaire, elle diminue d'ordinaire dans les moments qui suivent, et elle peut même disparaître complètement au bout d'un temps plus ou moins court.

Pour obtenir cette disparition de la motricité des nerfs moteurs, il faut introduire sous la peau d'une grenouille une assez forte dose d'un sel de strychnine. Nous faisons l'expérience devant vous. On a injecté, il y a quelques minutes, sous la peau de l'avant-bras gauche de cette grenouille verte, quatre ou cinq milligrammes de chlorhydrate de strychnine en solution dans une faible quantité d'eau. La grenouille a eu d'abord plusieurs accès de convulsions tétaniques, puis elle s'est affaiblie très rapidement et, tout à l'heure, en pinçant la peau du dos, on ne déterminait plus que de légères et courtes secousses. Vous voyez que, maintenant, il n'est plus possible de provoquer les plus faibles convulsions; l'animal est en état de mort apparente. Les

membres sont flasques; la respiration hyoïdienne est arrêtée (ce sont les mouvements de l'appareil hyoïdien qui ont disparu les derniers); mais le cœur continue à battre; la circulation persiste donc, et la respiration cutanée suffit à entretenir le degré d'hématose nécessaire à l'entretien de la vie propre des différents éléments anatomiques. On met le nerf sciatique droit à nu, et on le soulève sur une baguette de verre. On l'électrise avec une pince de Pulvermacher. Il y a encore quelques vestiges de motricité.

Faisons la même expérience sur une autre grenouille qui a été empoisonnée de la même façon un quart d'heure avant celle-ci, et qui est en complète résolution depuis plusieurs minutes. J'électrise le nerf sciatique droit, au milieu de la cuisse, avec la même pince de Pulvermacher. Je n'obtiens plus la moindre contraction des muscles du mollet et du pied. Si j'électrise les muscles du mollet au travers même de la peau, vous voyez le pied correspondant, sous l'influence de la contraction de ces muscles, exécuter un mouvement brusque et étendu.

J'ai fait cette expérience bien des fois, et je me suis servi non seulement de la pince galvanique de Pulvermacher, mais encore de courants induits très puissants, de ceux que donne l'appareil à chariot, dit de du Bois-Reymond, mis en activité par une forte pile de Grenet; et, lorsque la dose du poison introduit sous la peau était suffisante, lorsque l'absorption s'était faite rapidement, j'ai constaté cette abolition de l'action des nerfs moteurs sur les muscles, peu d'instants après que la grenouille empoisonnée était entrée en état de mort apparente.

Il ne s'agit pas d'ailleurs là d'un fait nouveau. Cette abolition de l'action des nerfs moteurs sur les muscles avait déjà été signalée en 1844 par Matteucci [1], dont les expériences sur la grenouille avaient été faites à l'aide de la noix vomique; elle a été constatée par M. Armand Moreau en 1855 [2], puis par M. Ambrosoli, par M. von Wittich (cités par MM. Martin-Magron et Buisson), et en 1859 par MM. Martin-Magron et Buisson. Je n'ai fait que confirmer ce qu'avaient vu ces différents physiologistes.

Ainsi donc, vous le voyez, dans une certaine période de l'intoxication strychnique, alors que les grenouilles empoisonnées sont depuis un certain temps en résolution, leurs nerfs sensitifs et moteurs peuvent offrir un état analogue, sinon tout à fait semblable, à celui qu'ils présentent chez les grenouilles curarisées : c'est-à-dire que leurs nerfs sensitifs peuvent avoir conservé leur action sur la moelle épinière et le bulbe rachidien, ou, en d'autres termes, que la sensibilité peut être conservée, tandis que l'action des nerfs moteurs sur les muscles est complètement abolie.

On peut même, comme l'ont montré MM. Martin-Magron et Buisson, faire disparaître presque immédiatement l'action des nerfs moteurs sur les muscles, comme on le fait avec le curare, en injectant dans l'artère iliaque d'une grenouille, vers le pied, une petite quantité de solution aqueuse filtrée d'extrait de noix vomique.

1. *Traité des phénomènes électro-physiologiques*, 1844, p. 213. Cette indication comme les suivantes sont empruntées au travail remarquable de MM. Martin-Magron et Buisson : *Action comparée de la strychnine et du curare* (*Journal de Brown-Séquard*, t. II, p. 473 et suiv., et III et IV).
2. *Comptes-rendus de la soc. de Biologie*, 1865, p. 173 et 174.

Je n'ai pas fait d'expériences de ce genre sur des mammifères; mais il est probable qu'on obtiendrait un résultat analogue au moyen d'injections de même genre. De même, si l'on pouvait, à l'aide de la respiration artificielle, entretenir les mouvements du cœur, chez un mammifère strychnisé, non seulement jusqu'au moment où les convulsions du strychnisme cesseraient pour faire place à une résolution musculaire complète, mais encore pendant un certain temps au delà de ce moment, on pourrait sans doute observer chez ce mammifère, comme chez les grenouilles, la disparition de la motricité des nerfs moteurs. C'est là une hypothèse logique; mais je dois dire que je n'ai jamais réussi à réaliser les conditions dont il s'agit. Les mammifères que j'ai empoisonnés avec de la strychnine (c'est sur des chiens surtout que ces expériences ont été faites), et que j'ai soumis à la respiration artificielle dès l'instant de leur première crise convulsive, ou bien sont revenus à la vie au bout d'un temps plus ou moins long, une demi-heure, une heure, deux heures même, lorsque la dose de poison était relativement peu élevée (2 millig. 1/2 ou 3 milligrammes de chlorhydrate de strychnine en injection hypodermique); ou bien sont morts après un temps variable, malgré la respiration artificielle. Dans ce dernier cas, les crises de convulsions strychniques devenaient presque continues ou subintrantes; et, à un certain moment, le cœur s'arrêtait, bien que les insufflations pulmonaires n'eussent pas été interrompues; l'animal était alors irrévocablement mort.

Ces faits demeurent exacts tant que l'on fait usage de doses de strychnine relativement faibles. Les choses se

modifient beaucoup lorsqu'on soumet un mammifère à des doses élevées du même poison, en pratiquant avec soin la respiration artificielle. J'ai fait plusieurs expériences de ce genre sur des chiens. Dans ces expériences, je cherchais à obtenir une abolition complète de l'action des nerfs sur les muscles, au moyen d'injections intra-veineuses de chlorhydrate de strychnine. Voici le résumé d'une des expériences que j'ai faites. Elle n'a pas donné plus que les autres le résultat sur lequel je croyais pouvoir compter; mais on a pu injecter des doses considérables de chlorhydrate de strychnine avant d'observer l'arrêt du cœur.

Exp. I. — Le 18 juillet 1879, chien de moyenne taille, non anesthésié. On a fixé dans la trachée-artère un tube destiné à permettre de pratiquer la respiration artificielle; on a coupé les deux nerfs pneumogastriques dans la région du cou.

3 h. 18 m. — On injecte dans une des veines saphènes, vers le cœur, deux milligrammes de chlorhydrate de strychnine en solution aqueuse à 1/50. Au bout de vingt secondes, secousses convulsives.

3 h. 21 m. — Nouvelle inj. intra-vein. de 2 milligr. du sel de stryc.

3 h. 25 m. — — 1 milligr. —

Les convulsions deviennent très violentes, presque continues; elles sont assez fortes pour gêner la respiration artificielle que l'on a commencé à établir à l'aide d'un moteur à eau.

3 h. 27 m. — Injection intra-veineuse de 2 milligr.

3 h. 32 m. — — 2 milligr.

3 h. 34 m. — — 2 milligr.

3 h. 37 m. — — 2 milligr.

Les convulsions persistent avec la même intensité et sans relâche. On continue la respiration artificielle.

La température rectale, prise à 3 h. 34 m., est de 39°, 6.

On fait une solution de chlorhydrate de strychnine à 1/25.

4 h. 9 m. — Injection intra-veineuse de 4 milligr.

4 h. 7 m. — — 4 milligr.

4 h. 10 m. — — 8 milligr.

Les convulsions sont à peu près incessantes. Le cœur, dont les battements, dès les premières convulsions, étaient devenus extrê-

mement fréquents, presque impossibles à compter, bat toujours aussi rapidement.

La température rectale est de 42°, 3.

4 h. 14 m. — Injection intra-veineuse de 8 milligr.

4 h. 15 m. — — 10 milligr.

Température rectale 42°, 8.

Peau très chaude, un peu de moiteur au niveau de la face inférieure de l'abdomen. Trémulation continuelle de tout le corps.

4 h. 20 m. — Injection intra-veineuse de 20 milligr.

Température rectale 43°.

4 h. 25 m. — Injection intra-vein. de 20 milligr. du sel de strych.

4 h. 29 m. — — 40 milligr. —

4 h. 31 m. — — 40 milligr. —

4 h. 33 m. — — 40 milligr. —

Depuis 20 minutes, chaque fois que l'on cesse la respiration artificielle, le cœur tend aussitôt à s'arrêter. Il s'est notablement ralenti depuis quelques minutes. Les convulsions se suspendent dès qu'on interrompt la respiration artificielle, pour reparaitre lorsqu'on la reprend.

Le cœur s'arrête à 4 h. 37 m., pendant que l'on pratique la respiration artificielle.

4 h. 45 m. — Température rectale 42°, 8.

On fait une petite incision de la paroi abdominale et l'on introduit un thermomètre dans l'abdomen jusqu'au contact du foie. On constate que la température, dans ces régions profondes, est de 42° 8.

Le cœur est arrêté en diastole.

On a mis le nerf sciatique d'un côté à nu aussitôt après l'arrêt du cœur. On constate qu'il a conservé son action sur les muscles ; il en est de même, avec un courant faradique de faible intensité, au bout de 4 minutes.

On a injecté en tout dans la veine saphène, vers le cœur, 20 centigrammes et 7 milligrammes de chlorhydrate de strychnine.

M. Ch. Richet a fait plus récemment dans mon laboratoire, sur des lapins et sur des chiens, une série d'expériences très intéressantes, qui montrent les caractères un peu spéciaux de l'intoxication strychnique dans ces conditions. Il injecte dans la veine saphène d'un chien 0,1 de chlorhydrate de strychnine; les convulsions éclatent au bout de quelques moments; mais, si l'on pratique la respi-

ration artificielle largement, l'attaque convulsive cesse bientôt; le cœur, dont les mouvements ont été tout d'abord très troublés et sont devenus très fréquents et irréguliers, ne tarde pas à battre de nouveau d'une façon régulière. On peut alors, en répétant les injections à d'assez courts intervalles, parvenir à injecter jusqu'à 0 gr. 50 dans la veine saphène d'un chien du poids de 10 kilog., sans déterminer la mort. Une fois l'injection de cette énorme quantité de strychnine terminée, on peut entretenir la respiration artificielle pendant deux et trois heures, et le cœur continue à battre pendant ce temps. Les crises convulsives ont cessé avant que toute cette quantité de strychnine ait été injectée; elles ont offert des phases successives, que M. Ch. Richet désigne sous les noms de : 1° période *tétanique*, 2° période *convulsive,* 3° période *choréique*. A cette période succède la période de résolution musculaire, qui commence lorsque la dose injectée est supérieure à 0 gr. 04 par kilogramme du poids de l'animal. Pendant la période de résolution, on ne peut plus provoquer aucun mouvement réflexe; les mouvements du cœur sont fréquents et réguliers; la faradisation des nerfs pneumogastiques ne détermine plus d'arrêt du cœur. M. Ch. Richet a constaté que l'influence des nerfs sur les muscles est affaiblie; mais il ne l'a pas vue disparaître. D'après lui, l'état des animaux ainsi empoisonnés ressemblerait à celui que produit le chloral ou l'alcool; cet état aurait cependant aussi des analogies avec celui qui résulte de la curarisation [1].

1. Ch. Richet, *De l'action de la strychnine à très forte dose sur les mammifères* (*Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 12 juillet 1880, t. XCI, p. 131).

J'avais déjà cherché, il y a quelques années, à obtenir chez les mammifères les effets qui ont été observés par MM. Martin-Magron et Buisson et que j'ai constatés aussi chez les grenouilles. Il me paraissait impossible que la strychnine, qui à forte dose paralyse l'action des nerfs sur les muscles, comme le curare à très faibles doses, ne produisît pas les mêmes effets sur les mammifères. Les essais que j'avais tentés n'avaient pas réussi. Je viens de rapporter une des expériences que j'avais faites pour atteindre ce but. On a vu qu'après une injection intra-veineuse de plus de 20 centigrammes de chlorhydrate de strychnine sur un chien, j'avais reconnu que les nerfs sciatiques, soumis à la faradisation, agissaient encore sur les muscles correspondants. Je n'avais pas poussé plus loin mes essais. Les résultats remarquables obtenus par M. Ch. Richet m'ont encouragé à faire de nouvelles tentatives [1].

J'ai d'abord essayé de détruire l'action des nerfs sur les muscles par des injections d'une forte solution de chlorhydrate de strychnine dans les vaisseaux artériels d'un des membres postérieurs. L'expérience a été faite sur un chien. On l'avait chloralisé tout d'abord. Le sommeil chloralique étant profond, on a mis à découvert l'artère et la veine crurales à la région supérieure de la cuisse droite. On a alors fermé la veine crurale à l'aide d'une pince à pression continue, puis j'ai injecté dans l'artère crurale, vers l'extrémité du membre, une solution de 0 gr. 16 de chlorhydrate de strychnine dans 16 centimètres cubes d'eau. Quelques instants après l'in-

1. Vulpian, *De l'action qu'exercent les fortes doses de strychnine sur la motricité des nerfs chez les mammifères* (*Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 27 février 1882, t. XCIV, p. 555).

jection, on a mis les deux nerfs sciatiques à découvert; la motricité du nerf sciatique droit a été comparée, au moyen de la faradisation, à celle du nerf sciatique gauche; on n'a constaté aucune différence bien appréciable. Cinq ou six minutes plus tard, on a fait une nouvelle injection semblable à la première. On examine, presque aussitôt après, la motricité du nerf sciatique droit, et on trouve qu'elle est complètement abolie. Les muscles de la cuisse et de la jambe correspondantes ont conservé leur contractilité intacte. Le nerf sciatique gauche agissait sur les muscles qu'il innerve, aussi puissamment que dans l'état normal.

Cette expérience ne laisse point de doutes sur la possibilité de mettre, au moyen des sels de strychnine, les extrémités terminales des nerfs musculaires, dans un état tout à fait semblable à celui que détermine le curare. Je crois même que, si l'on avait attendu quelques minutes de plus après la première injection, elle aurait suffi pour produire ce résultat. Nous allons voir, en effet, qu'on l'obtient dans des conditions où les extrémités nerveuses intra-musculaires sont mises en contact avec une quantité bien plus faible de sel de strychnine. Ces conditions, ce sont celles des injections intra-veineuses telles que je les avais déjà mises en œuvre et telles que les a pratiquées M. Ch. Richet dans ses importantes recherches.

Voici le résumé d'une expérience que j'ai faite récemment :

Exp. II. — Le 22 février 1882, on attache sur la table d'expériences un chien de taille moyenne, pesant 12 kilog. On introduit dans la trachée la canule à respiration artificielle, mise en commu-

nication avec le moteur hydraulique qui sert à pratiquer les insufflations pulmonaires. On commence ces insufflations en les faisant amples et assez fréquentes.

3 h. 16 m. — On injecte dans la veine saphène gauche, vers le cœur, 0 gr. 0125 de chlorhydrate de strychnine en solution aqueuse à 1 pour 100. Il ne s'écoule certainement pas plus de 15 secondes entre le moment de l'injection et celui où se produit une attaque convulsive. Cette attaque est très violente, s'affaiblissant par moments pour s'exagérer ensuite. Les membres sont étendus, la tête est renversée en arrière; le thorax est immobilisé, et la respiration artificielle semble ne plus faire pénétrer d'air dans les poumons. Le cœur est très ralenti, très irrégulier et semble sur le point de s'arrêter. On se hâte de faire une nouvelle injection de 0 gr. 0125 du sel de strychnine, bientôt suivie d'une autre injection semblable. En tout, à ce moment, 3 h. 19 m., il y a eu trois injections intra-veineuses. Les convulsions continuent, toujours violentes; mais les accès tétaniques ont moins de durée, de telle sorte que les instants de relâchement musculaire sont plus fréquents, ce qui rend la respiration artificielle plus efficace; depuis le début et pendant toute la durée de l'expérience, il y a 32 insufflations pulmonaires par minute.

3 h. 19 m. — On fait trois nouvelles injections dans la saphène, chacune de la même quantité de solution de strychnine (c'est le contenu d'une seringue de Pravaz, d'une capacité de 1 centimètre cube un quart, que l'on injecte chaque fois).

3 h. 20 m. — Trois nouvelles injections portent le nombre des injections à 8. L'animal a reçu en tout 10 centigrammes de chlorhydrate de strychnine. Depuis 2 ou 3 minutes, les accès convulsifs se sont rapidement modifiés. D'abord ils ont consisté en secousses convulsives ne cessant que pour se reproduire aussitôt. Puis les intervalles sont devenus plus longs, et la physionomie des mouvements spasmodiques a pris de l'analogie avec celle du tic choréiforme du chien. Les mouvements spasmodiques et rhythmés se manifestent dans les membres et dans le diaphragme.

3 h. 22 m. — Deux injections de 0 gr. 0125 de chlorhydrate de strychnine, coup sur coup. Les mouvements spasmodiques s'affaiblissent rapidement dans les membres; ils sont encore très accusés dans le diaphragme. Les mouvements du cœur se sont régularisés et ont une force moyenne.

3 h. 31 m. — Il n'y a plus de tic choréiforme ni dans les membres, ni dans le diaphragme. Trois nouvelles injections, chacune de 0 gr. 0125 du sel de strychnine. On constate qu'il n'y a plus de mouvements réflexes des membres lorsqu'on les excite. Les yeux

sont ouverts ; il n'y a plus de mouvements réflexes des paupières par irritation de la cornée transparente. Pupilles un peu resserrées ; elles ne se modifient pas sous l'influence des alternatives de lumière et d'obscurité. 72 pulsations de l'artère crurale par minute, régulières.

3 h. 41 m. — 3 inject., chacune de 0 gr. 0125 du sel de strych.

3 h. 44 m. — 3 inject., — —

3 h. 51 m. — 5 inject., — —

3 h. 55 m. — Température rectale : 39°, 2.

4. h. — 5 injections, chacune de 0 gr. 0125, de chlorhydrate de strychnine. 84 pulsations de l'artère crurale par minute, régulières.

4 h. 5 m. — 5 nouvelles injections pareilles aux précédentes.

L'animal a reçu en tout, en comprenant ces dernières injections, 42 *centigrammes et demi* de chlorhydrate de strychnine, injectés par la veine saphène, vers le cœur.

4 h. 7 m. — En se servant d'une autre seringue, d'une plus grande capacité, on injecte d'un seul coup 0 gr. 0425 dans la veine saphène.

4 h. 10 m. — Température rectale : 38°, 75.

4 h. 15 m. — Injection de 0 gr. 0425 du sel de strychnine. Pouls : 84, régulier, de force moyenne.

4 h. 20 m. — Injection de 0 gr. 0425 du même sel.

4 h. 21 m. — Nouvelle injection de 0 gr. 0425 du même sel. Pouls : 80, faible.

Cette dernière injection porte la quantité totale de chlorhydrate de strychnine injectée dans les veines à 59 *centigrammes et demi.*

4 h. 30 m. — On met à découvert le nerf sciatique droit, on le coupe et on faradise son bout périphérique avec le courant obtenu lorsque la bobine au fil induit de notre appareil à charriot est écartée de 0 m. 25 de la borne qui supporte la bobine au fil inducteur. Pas le moindre mouvement des orteils correspondants. Les muscles de ce membre, excités directement, se contractent sous l'influence de ce courant. On faradise le nerf avec 0 m. 15 d'écartement, puis en repoussant la bobine au fil induit jusqu'à la borne, c'est-à-dire avec le maximum du courant de notre appareil (courant d'une très forte intensité) ; aucun effet sur les muscles.

4 h. 55 m. — Pouls : 80, un peu faible. Température rectale, 38° C.

Température des orteils du membre postérieur droit, 34°, 4.

— — — gauche, 24°.

5 h. 10 m. — On met à nu les deux nerfs vagues ; on les coupe, et l'on faradise fortement (5 centim. d'écartement) les deux bouts thoraciques, simultanément, après avoir mis un index en rapport direct avec le cœur. Aucune modification des mouvements du cœur, ni accélération ni ralentissement de ces mouvements.

5 h. 15 m. — On arrête la respiration artificielle. Le cœur bat encore régulièrement pendant 2 minutes. Au bout de ce temps, il s'affaiblit pendant quelques secondes ; puis il recommence à battre avec sa force antérieure pendant une minute. Il s'affaiblit ensuite de nouveau et cesse entièrement de battre 5 minutes après l'arrêt de la respiration artificielle.

Les pupilles ne se sont qu'un peu agrandies après la mort. Deux minutes après la cessation des mouvements du cœur, on faradise le bout céphalique du nerf vague droit; la pupille semble s'être un peu dilatée, mais l'effet a été douteux.

Il n'y a pas eu, entre le moment où l'on a cessé la respiration artificielle et le moment où le cœur s'est arrêté, le moindre mouvement spasmodique ou autre d'une partie quelconque du corps.

On voit, dans cette expérience, qu'une injection de cinquante-neuf centigrammes de chlorhydrate de strychnine, faite dans la veine saphène, vers le cœur, dans l'espace de soixante-cinq minutes, a déterminé, chez un chien de moyenne taille, une abolition complète de l'action des nerfs de la vie animale sur les muscles. Si M. Ch. Richet avait poussé un peu plus loin ses injections intra-veineuses, il aurait évidemment obtenu ce résultat. A l'époque où je faisais cette leçon à la Faculté de médecine, je n'avais pas pu réussir à observer l'abolition de la motricité chez des mammifères soumis à l'action toxique de la strychnine ; c'est ce que je dis un peu plus haut. En rendant compte de mes essais infructueux, je considérais cependant cet effet de la strychnine comme devant être obtenu. Ce qui m'avait fait échouer, c'est le manque de hardiesse dans l'emploi de fortes doses de strychnine. Ce sont les expériences de M. Ch. Richet qui m'ont enhardi. Je répète que, d'après les faits constatés chez la grenouille, il était à peu près indubitable que l'on devait, à la condition de réussir à introduire des doses suffisamment considérables dans la circulation, sans tuer

l'animal, arriver à détruire l'action des nerfs sur les muscles; j'en étais si convaincu d'avance que je n'ai pas été étonné lorsque j'ai constaté les résultats de l'expérience qui précède.

La strychnine, à cette haute dose qui a été injectée dans cette expérience, ne paraît pas paralyser l'action des nerfs moteurs de la vie organique. Il est certain du moins que le tonus vasculaire n'était pas paralysé chez le chien ainsi empoisonné, puisque la section du nerf sciatique droit a déterminé une élévation de température de plus de 10 degrés centigrades dans les orteils du membre postérieur correspondant. L'action du cordon cervical sur l'iris paraïssait au contraire très affaiblie. L'iris d'ailleurs paraissait bien plus paralysé qu'il ne l'est chez les animaux curarisés, car il ne répondait plus du tout aux alternatives de lumière et d'obscurité.

M. Ch. Richet a constaté qu'il n'est pas possible de faire revenir à la vie des animaux aussi fortement strychnisés : il ne saurait en être autrement, puisque nous avons vu les mammifères (chiens) chez lesquels on a pratiqué une injection de cinq à sept milligrammes de chlorhydrate de strychnine mourir presque tous, malgré la respiration artificielle, et qu'à l'aide de ce moyen nous n'avons jamais pu empêcher la mort, lorsque les animaux avaient reçu dans les veines une dose d'un centigramme.

Ces diverses expériences montrent, en somme, qu'il n'y a pas de différence essentielle entre les mammifères et les batraciens sous le rapport de l'action physiologique de la strychnine. Tout se réduit, en grande partie,

pour obtenir les mêmes effets sur les uns et sur les autres, à des questions de doses.

— L'abolition de l'action des nerfs moteurs sur les muscles n'a lieu, chez les grenouilles strychnisées, qu'un certain temps après le moment où aux crises convulsives a succédé la période de résolution musculaire générale. C'est déjà là, comme je viens de le dire, un caractère distinctif entre les effets du curare et ceux de la strychnine, sous le rapport de cette abolition de la motricité nerveuse, puisque, chez les grenouilles curarisées, la motricité disparaît au fur et à mesure que la résolution musculaire devient de plus en plus complète, de telle sorte que les nerfs moteurs ont perdu toute action sur les muscles au moment où se produit la mort apparente, déterminée par le curare.

Cette différence n'est pas la seule. Claude Bernard en a fait connaître une autre qui est très-intéressante. Si l'on coupe en travers un des nerfs sciatiques sur une grenouille avant de la curariser, et si l'on introduit ensuite une petite quantité de solution aqueuse du curare sous la peau de l'animal, on voit, en électrisant comparativement le bout périphérique du nerf coupé, et l'autre nerf sciatique que l'on a laissé intact, que le nerf coupé perd sa motricité non-seulement aussi rapidement, mais même d'ordinaire plus rapidement que le nerf intact. Si l'on fait la même expérience sur d'autres grenouilles que l'on empoisonne avec un sel de strychnine, après avoir coupé un des nerfs sciatiques, on constate, au contraire, que le bout périphérique du nerf coupé conserve plus longtemps sa motricité que le nerf intact.

C'est là un fait très exact et que j'ai vérifié nombre de fois. On pourrait l'interpréter en disant que les nerfs moteurs ne perdent leur action sur les muscles chez les grenouilles strychnisées que parce qu'ils sont soumis à une violente excitation pendant les crises spasmodiques du strychnisme. Le nerf sciatique étant préalablement coupé avant l'empoisonnement de la grenouille, la partie périphérique du nerf ne peut plus être mise en activité par les excitations motrices réflexes que provoque l'intoxication strychnique; il n'y a plus, par conséquent, surmenage de cette partie périphérique, et elle doit conserver son action sur les muscles, tandis que les autres nerfs moteurs doivent perdre la leur. Ce qui s'oppose absolument à ce qu'on adopte cette interprétation, c'est que la partie périphérique des nerfs moteurs, préalablement coupés, ne conserve pas indéfiniment son action sur les muscles. Elle cesse aussi, mais plus tardivement que les nerfs intacts, de pouvoir mettre les muscles qu'elle innerve en contraction sous l'influence d'excitations expérimentales. C'est encore un résultat expérimental que je puis vous montrer. Sous la peau de l'avant-bras de cette grenouille, on a injecté il y a près de vingt-cinq minutes cinq milligrammes de chlorhydrate de strychnine en solution dans une faible quantité d'eau. Le nerf sciatique droit avait été coupé transversalement au milieu de la cuisse avant l'injection hypodermique du sel de strychnine. L'animal est maintenant en complète résolution musculaire depuis un quart d'heure au moins. Je prends le bout périphérique du nerf sciatique et je le place sur une baguette de verre. Je l'électrise avec une pince (grand modèle) de Pul-

vermacher. Vous pouvez constater qu'il ne se produit aucun mouvement de la jambe et du pied correspondants. J'électrise les muscles du mollet au travers de la peau; le pied s'étend aussitôt d'une façon brusque. La contractilité des muscles est donc conservée, tandis que la motricité du bout périphérique du nerf sciatique est abolie.

Il est donc clair que la strychnine a agi sur les extrémités périphériques de ce nerf sciatique, ou entre ces extrémités et les muscles correspondants, comme le curare agit lui-même. On peut généraliser ce résultat et dire que les nerfs moteurs, chez les grenouilles strychnisées, perdent leur action sur les muscles, par un mécanisme semblable à celui qui abolit cette action des nerfs moteurs chez les animaux curarisés.

Mais pourquoi cette différence si marquée entre les effets du curare et ceux de la strychnine sur un nerf moteur préalablement coupé? Disons d'abord que, si le bout périphérique du nerf sciatique coupé chez une grenouille avant l'intoxication par le curare perd, plus rapidement que le nerf sciatique laissé intact, son action sur les muscles de la jambe et du pied correspondants, cela tient vraisemblablement à ce que la section de ce nerf a donné lieu à une dilatation des petits vaisseaux auxquels il fournit des fibres vaso-motrices. Les faisceaux musculaires et les terminaisons nerveuses intramusculaires de la jambe et du pied ont été ainsi, dans un temps donné, mis en relation avec une plus grande quantité de sang chargé des principes toxiques du curare, et les fibres nerveuses motrices ont dû ainsi perdre plus rapidement leur action sur les faisceaux musculaires auxquels elles se distribuent.

Il semble qu'il devrait en être de même dans le cas où un des nerfs sciatiques est préalablement sectionné chez une grenouille que l'on soumet ensuite à l'intoxication strychnique. La section préalable d'un nerf sciatique produit dans le membre correspondant les modifications vasculaires dont nous venons de parler; les extrémités terminales intra-musculaires de ce nerf sont donc baignées médiatement par une plus grande quantité de sang chargé de strychnine que celles du nerf sciatique resté intact; et, par conséquent, le bout périphérique du nerf préalablement coupé devrait perdre son action sur les muscles qu'il innerve, plus rapidement que le nerf sciatique intact sur ceux dans lesquels il se termine. Et cependant c'est le contraire qu'on observe!

Pour venir à bout de cette difficulté, il faut, je crois, admettre que l'excitation violente à laquelle sont soumises les fibres nerveuses motrices, chez une grenouille strychnisée, favorise l'action de la strychnine sur les points de connexion entre les extrémités de ces fibres et les faisceaux musculaires primitifs.

J'ai émis et développé cette hypothèse dans une note que j'ai publiée dans les *Archives de physiologie* (1870). Il suffit de supposer que cette influence adjuvante de l'excitation des fibres motrices est beaucoup plus puissante que l'influence exercée par la dilatation des vaisseaux, résultant de la section du nerf sciatique coupé préalablement, pour se rendre compte de la différence qui existe entre les grenouilles strychnisées et les grenouilles curarisées, sous le rapport des effets de cette section préalable.

L'influence de l'excitation des nerfs moteurs, chez une

grenouille strychnisée, sur la rapidité de l'abolition de l'action physiologique de ces nerfs, est absolument incontestable. J'ai fait plusieurs fois l'expérience suivante, et elle m'a toujours donné le même résultat. On sectionne le nerf sciatique d'un côté, au milieu de la cuisse, sur une grenouille, puis on empoisonne l'animal, en injectant, sous la peau d'un des avant-bras, vers la main, 3 ou 4 milligrammes de chlorhydrate de strychnine dissous dans une petite quantité d'eau. Dès que les premières convulsions du strychnisme éclatent, on commence à électriser le bout périphérique du nerf sciatique coupé à l'aide de courants interrompus. On voit bientôt la motricité de ce bout périphérique diminuer progressivement : elle est abolie au bout de quelques minutes. Si l'on met alors à nu le nerf sciatique de l'autre côté, on reconnaît, au moyen de l'électricité, que ce nerf a encore un haut degré de motricité. Elle n'est abolie dans ce nerf sciatique intact que plusieurs minutes après qu'elle a disparu dans le bout périphérique du nerf sciatique préalablement coupé.

La signification de cette expérience ne peut être bien appréciée et comprise que si l'on ajoute que l'électrisation pratiquée de la même façon sur le bout périphérique d'un nerf sciatique coupé, chez une grenouille non empoisonnée, ne détruit pas la motricité de ce nerf, même alors qu'il a été soumis au même courant faradique pendant un temps deux fois plus long.

Si le bout périphérique du nerf sciatique préalablement coupé, chez une grenouille que l'on empoisonne ensuite avec de la strychnine, perd rapidement sa motricité, lorsqu'il est soumis pendant quelque minutes à l'ac-

tion d'un courant interrompu, ce n'est donc pas là le résultat simple et direct de cette électrisation, et l'on est en droit de supposer, comme je l'ai fait, que l'électrisation de ce bout périphérique met les extrémités nerveuses périphériques dans un état tel que la strychnine agit plus énergiquement sur elles [1].

Si l'on admet la légitimité de cette hypothèse, qui, ainsi qu'on le voit, s'appuie sur des faits expérimentaux, on comprendra facilement pourquoi le bout périphérique d'un nerf préalablement sectionné, chez une grenouille soumise ensuite à l'intoxication strychnique, perd moins rapidement son action physiologique que l'autre nerf sciatique laissé intact. Ce dernier nerf est excité d'une façon presque constante dans toute sa longueur pendant toute la période des crises convulsives; ses extrémités périphériques sont donc sans doute modifiées de telle sorte que le poison agit énergiquement sur elles. Le bout périphérique du nerf sciatique préalablement coupé ne subit au contraire aucune excitation motrice pendant la période des convulsions strychniques; les extrémités terminales de ce bout sont, par suite, dans une condition toute différente, et la strychnine agit moins énergiquement sur celles-là que sur celles-ci.

Dans l'expérience qui a servi de base à mon raisonnement, on ne doit pas s'étonner de voir le nerf sciatique intact, bien qu'il soit soumis à de violentes excitations pendant la période des crises convulsives, perdre plus lentement son action physiologique que le bout périphé-

1. M. G. Delaunay (*Influence de la nutrition sur l'empoisonnement par la strychnine. Comptes-rendus de l'Acad. des Sc.*, 5 septembre 1881) a appelé l'attention sur des conditions expérimentales ou autres qui modifient la marche de l'invasion du strychnisme chez les grenouilles.

rique du nerf sciatique préalablement coupé et électrisé dès le début de ces crises. L'excitation artificielle de ce bout périphérique est, en effet, bien plus violente et bien plus continue que celle que le strychnisme provoque dans le nerf intact.

Il est permis de se demander si une application utile à la thérapeutique ne pourrait pas naître de ces expériences. L'effet de certains médicaments ne pourrait-il pas être rendu plus énergique par l'électrisation des parties sur lesquelles on veut agir? N'y aurait-il pas quelque avantage, par exemple, à soumettre à l'électricité les ganglions strumeux chez les malades qui prennent à l'intérieur des préparations iodées? Y aurait-il quelque utilité à électriser les tumeurs gommeuses, les exostoses, accessibles aux courants galvaniques ou faradiques, chez des sujets syphilitiques traités par l'iodure de potassium?

Si la strychnine produit, chez la grenouille, une paralysie des nerfs moteurs plus tardive que celle à laquelle donne lieu le curare; si la dose de strychnine nécessaire pour déterminer ce résultat est incomparablement plus forte que celle du curare qui suffit à opérer le même effet, la paralysie des nerfs moteurs, due à la strychnine, est aussi moins durable. Dès le lendemain du jour où l'expérience a été faite, si la mort apparente ne s'est pas changée en mort réelle, la résolution musculaire peut avoir disparu, et la grenouille peut offrir de nouveau des convulsions. C'est là, comme nous l'avons dit, la période de retour, période qui peut durer deux, trois, quatre semaines, pendant lesquelles le fonctionnement de la

moelle reste troublé au point que l'animal ne peut essayer aucun mouvement de locomotion sans être pris de convulsions et que le moindre contact détermine immédiatement une crise spasmodique. Or le retour des convulsions indique bien que les nerfs moteurs ont recouvré leur motricité; d'ailleurs, si cet indice ne paraissait pas décisif, on n'aurait qu'à électriser de nouveau le nerf sciatique, dont la veille on avait constaté la paralysie, et l'on serait immédiatement convaincu que ce nerf a récupéré son action sur les muscles correspondants [1].

Les muscles perdent-ils leur contractilité chez les animaux empoisonnés par la strychnine? Evidemment non. La contractilité persiste encore chez les mammifères au moment où la mort a lieu par suite de l'intoxication strychnique. Elle persiste aussi chez les grenouilles, au moment où la période de crises spasmodiques fait place à la période de résolution musculaire générale ou de mort apparente.

Mais, si la contractilité des muscles striés existe encore chez les animaux, au moment où se produit soit la mort réelle, soit la mort apparente, on ne peut pas dire que les faisceaux musculaires primitifs ne sont pas modifiés

1. Lorsque la grenouille strychnisée n'est plus en état de mort apparente et que la période convulsive de retour est dans toute son intensité, on peut, en excitant violemment l'animal pendant quelques minutes, faire cesser complètement les convulsions. La grenouille se trouve alors de nouveau entièrement paralysée ; il y a une résolution musculaire absolument générale. Cette sorte d'épuisement nerveux dure peu; il suffit de quelques minutes pour que les mouvements reparaissent, sous une forme convulsive, d'abord dans l'appareil hyoïdien, puis dans le reste du corps. Les mouvements convulsifs prennent de la force, peu à peu, et au bout de 15 à 30 minutes ils peuvent être aussi violents qu'auparavant. On peut répéter plusieurs fois de suite cette expérience sur la même grenouille, en laissant entre deux essais successifs un intervalle de temps suffisant pour que les spasmes convulsifs aient reparu, et chaque fois on obtient le même résultat.

par les excitations répétées et violentes auxquelles ils sont soumis pendant les crises spasmodiques du strychnisme. Ce qui le prouve, c'est que chez les mammifères tués par la strychnine, surtout lorsque la mort a été précédée de plusieurs accès convulsifs la rigidité cadavérique et la putréfaction des muscles ont lieu plus rapidement que dans les cas où les animaux périssent d'une autre façon.

Nous avons cherché à indiquer le mode d'action de la strychnine sur le bulbe rachidien et la moelle épinière : nous avons vu que cette substance détermine une exaltation de l'excitabifité de la substance grise. Les excitations réflexes convulsivantes qui émanent de la substance grise du bulbe rachidien et de la moelle épinière semblent épuiser peu à peu l'énergie de cette substance, car on voit chez les grenouilles, la période convulsive du strychnisme faire place à la période de résolution musculaire généralisée. Il en est de même chez les chiens lorsque, à l'exemple de M. Ch. Richet, on leur fait absorber de fortes doses de strychnine, sans les chloraliser ni les curariser, et qu'on les soumet à une respiration artificielle persévérante. Mais l'activité excito-motrice de la substance grise bulbo-médullaire n'est pas absolument abolie : l'expérience qui sert à montrer la persistance de la sensibilité pendant cette période le prouve bien. Nous avons vu, en effet, que si l'on a lié une artère iliaque avant d'empoisonner une grenouille par injection hypodermique d'une solution aqueuse d'un sel de strychnine sous la peau d'un avant-bras, on peut, lorsque l'animal est tombé dans la résolution musculaire, à la

suite de la période convulsive, provoquer des mouvements dans le membre correspondant à l'artère iliaque préalablement liée, en irritant même très légèrement la peau d'un point quelconque du corps. Non seulement l'activité de la substance grise bulbo-médullaire ne disparaît pas pendant la période de résolution paralytique qui succède à la période de convulsions chez les grenouilles; mais même elle n'est peut-être pas aussi affaiblie qu'elle le paraît. Pourquoi donc cette paralysie absolument complète? Pourquoi les irritations de la peau ne provoquent-elles plus le moindre mouvement réflexe? Suivant moi, cette abolition des mouvements spontanés et réflexes est due aux modifications subies déjà par les fibres nerveuses motrices, ou plutôt par leurs points de connexion avec la substance contractile des faisceaux musculaires striés. Il s'est produit alors, au niveau de ces points, des changements que l'on peut assimiler sans doute à ceux qui s'effectuent, au même niveau, chez les mammifères curarisés, lorsque ces animaux perdent tous leurs mouvements spontanés et réflexes, à un moment où cependant, comme nous l'avons vu, les excitations expérimentales portant sur leurs nerfs moteurs provoquent encore des contractions aussi énergiques que sur des animaux tués brusquement d'une autre façon.

Il ne faudrait cependant pas se représenter les grenouilles empoisonnées par la strychnine, chez lesquelles la période spasmodique a fait place à la période de paralysie, comme ne différant des grenouilles normales que par l'état physiologique des extrémités de leurs fibres nerveuses musculo-motrices de la vie animale. Les centres nerveux sont certainement modifiés. Si l'on a pré-

servé un des membres postérieurs de l'action directe du poison, en faisant la ligature préalable de l'artère iliaque d'un côté, on constate que la grenouille, lorsqu'elle est en résolution, n'imprime pour ainsi dire plus de mouvements spontanés à ce membre ; elle le laisse souvent étendu et ne le ramène alors à l'attitude normale que sous l'influence d'excitations plus ou moins répétées. Est-ce seulement l'effet d'une fatigue excessive des centres nerveux excito-moteurs ? Les centres encéphaliques d'incitation motrice conservent-ils, chez une grenouille fortement strychnisée, leur intégrité fonctionnelle ? Il semble difficile de ne pas admettre le contraire. Bien plus, leur fonctionnement n'est pas intact, même pendant la période primitive de convulsion, ou pendant celle qui suit la phase de résolution paralytique. On voit, en effet, les membres des grenouilles, dans l'intervalle des accès convulsifs, demeurer à peu près inertes ; les membres postérieurs sont à demi étendus, immobiles, dans un complet relâchement musculaire. Cela ne peut pas tenir seulement à ce que les grenouilles hésitent à replacer ces membres en attitude normale, dans la crainte que le mouvement qu'elles feraient pour cela ne provoque un nouvel accès : il doit y avoir alors un certain degré d'impuissance du mécanisme des incitations centrales motrices.

Quant au système nerveux grand sympathique, les excitations réflexes qui partent du centre bulbo-spinal, au moment des crises spasmodiques du strychnisme, retentissent aussi sur lui, comme le prouvent les phénomènes oculo-pupillaires qui se manifestent alors chez les

mammifères. Les globes oculaires sont propulsés, et les pupilles se dilatent plus ou moins fortement. Ces phénomènes cessent au moment où se produit la détente des muscles de la vie animale, pour se montrer de nouveau lorsqu'un nouvel accès se déclare.

Chez les grenouilles strychnisées, lorsque la période des convulsions initiales fait place à l'état de mort apparente, les nerfs sympathiques conservent encore leur action physiologique, à un degré qui s'éloigne assez peu du degré normal. Il y a encore, sous ce rapport, une ressemblance entre les effets du curare et ceux de la strychnine. On peut, sur une grenouille mise en état de mort apparente par le curare, répéter toutes les expériences relatives à l'influence des nerfs sympathiques sur la pupille, sur les vaisseaux, sur le pigment cutané, avec les mêmes résultats, ou à peu près, que chez une grenouille non empoisonnée.

Je reviens à ce qui concerne les mammifères. Outre les phénomènes oculo-pupillaires, on observe chez eux, pendant l'évolution de l'intoxication par la strychnine, une élévation notable de la pression sanguine intra-artérielle. Mais, pour bien étudier ce phénomène, il faut, comme l'a fait M. Sigmund Mayer, curariser les animaux avant de les empoisonner par la strychnine. Autrement, il serait difficile de faire la part de ce qui doit être attribué à l'action propre de la strychnine et de ce qui est dû aux contractions spasmodiques des muscles et à la compression des vaisseaux musculaires, conséquence forcée de ces contractions. Si l'on curarise un chien et si, après avoir établi la respiration artificielle, l'on injecte ensuite, dans le tissu cellulaire sous-cutané d'une des régions

de son corps, 3 ou 4 milligrammes de chlorhydrate de strychnine en solution aqueuse, il n'y aura pas le moindre mouvement spasmodique dans les muscles de la vie animale et la pression sanguine ne pourra guère être influencée que par les modifications des mouvements du cœur ou par celles du calibre des vaisseaux munis d'une tunique musculaire.

Je vous ai déjà parlé de ces expériences. Vous savez que, dans ces conditions, on observe, comme l'a vu M. Sigmund Mayer, une augmentation de la pression intra-artérielle, quelques minutes après l'injection d'un sel de strychnine dans le tissu cellulaire sous-cutané. M. Sigmund Mayer considérait cette augmentation de pression comme prouvant que la strychnine produit une excitation *directe* du centre vaso-moteur. J'ai été conduit à une autre interprétation. Il m'a paru que l'on devait regarder ce phénomène comme le résultat d'une excitation *réflexe* des centres vaso-moteurs bulbo-médullaires (*voir la leçon précédente*).

Dans ces mêmes conditions expérimentales, on peut provoquer, en touchant un des points du corps de l'animal et surtout en frappant la table sur laquelle il est placé, des mouvements spasmodiques réflexes dans les muscles animés par le grand sympathique. On voit alors, en effet, les deux yeux faire saillie entre les paupières, qui s'écartent, en même temps que les pupilles se dilatent fortement. Ces divers mouvements ont lieu, non pas immédiatement, comme les convulsions réflexes des muscles de la vie animale chez les animaux simplement strychnisés, mais quelques instants après qu'on a frappé la table. On reconnaît aussi, à l'aide du kymographion, que la pression

sanguine intra-artérielle, déjà accrue, comme nous venons de le dire, dès le début de l'intoxication strychnique, subit une nouvelle augmentation passagère. En outre, si l'on examine le fond de l'œil au moyen de l'ophthalmoscope, on voit se produire une dilatation manifeste, passagère aussi, des vaisseaux de la rétine. Enfin, les mouvements du cœur se modifient d'une certaine façon, au moment de l'ébranlement du corps de l'animal, si les nerfs vago-sympathiques ne sont pas coupés.

Nous avons fait une expérience qui montre clairement ce phénomène d'augmentation de la pression intra-artérielle et les modifications du pouls sous l'influence des convulsions strychniques spontanées ou provoquées.

Exp. III. — Chien très-vigoureux; de taille moyenne. Curarisation, respiration artificielle.

4 h. 7 m. — On prend un premier tracé, avec le kymographion, dans une des artères carotides. Le nombre des pulsations est de 69 par demi-tour du cylindre enregistreur, soit 138 par minute, le cylindre faisant un tour par minute.

Tension moyenne, $7 \times 2 = 14$ centimètres.

4 h. 10 m. — On injecte dans une veine fémorale, vers le cœur, 1 milligramme de chlorhydrate de strychnine en solution dans 2 centimètres cubes d'eau. Le tracé n'est pas interrompu pendant ce temps. Aussitôt après que l'injection est faite, on note la tension moyenne, qui n'a pas varié; les pulsations carotidiennes comptées alors sur le tracé kymographique sont au nombre de 140 par minute.

On élève l'hémodynamomètre sur sa tige, sans interrompre la communication de cet appareil avec la carotide, et pendant ce temps on voit monter brusquement la colonne de mercure dans la branche qui contient le levier enregistreur. Cette colonne oscille irrégulièrement et parcourt quelquefois un espace de plusieurs centimètres. Peu à peu, la colonne de mercure baisse et reprend le niveau qu'elle occupait avant cette brusque ascension, qu'aucune excitation extérieure de l'animal n'avait provoquée; en même temps, les pulsations cessent d'être irrégulières.

4 h. 16 m. — Tension moyenne = 13,75 centimètres. Le nombre des pulsations est de 172 par minute (86 par demi-tour du cylindre).

On frappe fortement la table sur laquelle l'animal est attaché. La tension augmente très rapidement et atteint bientôt, au bout de 17 secondes environ, le chiffre maximum de 22,75 centimètres. La différence entre les deux tensions est de 9 centimètres.

Pendant le premier quart de tour qui suit le moment de l'excitation, les pulsations carotidiennes sont au nombre de 43 ; pendant le deuxième quart de tour, ou le deuxième quart de minute, les battements du cœur sont au nombre de 32 seulement : c'est à ce moment que la tension est *maxima;* pendant le troisième quart de minute, les systoles ventriculaires sont au nombre de 33; pendant le quatrième quart de minute, les systoles ventriculaires augmentent : elles sont au nombre de 35. A mesure que les pulsations cardiaques sont plus nombreuses, la pression sanguine intra-artérielle diminue et tend à redescendre au niveau qu'elle avait avant l'excitation causée par le choc de la table.

4 h. 25. — La pression moyenne intra-carotidienne étant de $7 \times 2 = 14$ centimètres, et les pulsations, pendant un quart de minute, étant de 58, on frappe sur la table, comme la première fois. La pression ne tarde pas à augmenter, et, dès le premier quart de minute, elle atteint son maximum, soit 22,4 centimètres, pour diminuer ensuite peu à peu. Pendant le premier quart de tour qui suit immédiatement l'excitation, les pulsations sont au nombre de 40 ; pendant le deuxième quart de tour, ou quart de minute, on compte seulement 28 pulsations ; pendant le troisième quart, le nombre des pulsations devient plus considérable et tend à retourner vers la normale. La pression intra-artérielle a presque atteint son maximum sept secondes après l'excitation ; cette pression maximum ne s'est produite toutefois qu'au bout de 16 à 17 secondes, pour diminuer ensuite plus rapidement que dans l'examen qui précède celui-ci.

4 h. 35. — La pression moyenne est toujours, en moyenne, de $7 \times 2 = 14$ centimètres. On compte 103 pulsations par demi-tour du cylindre enregistreur, c'est-à-dire par demi-minute.

On frappe pour la troisième fois sur la table, très fortement. La tension augmente promptement pendant les 7 ou 8 premières secondes qui suivent le moment de l'excitation, sans atteindre son degré maximum, auquel elle arrive au bout d'une demi-minute environ. Cette tension est alors de 22 centimètres, en moyenne (11×2) ; elle baisse ensuite assez rapidement, et revient à son point de départ, un peu avant la fin de la minute qui a suivi l'instant de l'excitation. On compte 46 pulsations pendant le premier quart de tour après l'excitation ; 32 pendant le deuxième quart ; 37 pendant le troisième quart ; à ce moment le cœur reprend le rhythme qu'il avait avant l'excitation.

Pendant les premières secondes qui suivent chaque excitation, les pulsations sont indiquées, sur chaque tracé, par une ligne ascendante formée de petites courbes qui indiquent des pulsations peu intenses et à peu près régulières, comme celles qui précèdent cette excitation; le rhythme cardiaque n'est donc pas modifié aussi vite que la pression sanguine intra-carotidienne. Mais après ces quelques secondes, à partir du moment où la tension intra-carotidienne approche de son maximum, les pulsations deviennent plus fortes et irrégulières; elles sont indiquées sur les tracés par des lignes qui ont jusqu'à trois centimètres de hauteur.

Chez la grenouille, on observe assez souvent, au moment où éclatent les premiers accès convulsifs du strychnisme, un arrêt très court des mouvements du cœur, en diastole. Ces mouvements reprennent bientôt le rhythme qu'ils offraient auparavant. La strychnine agit d'ailleurs aussi sur le cœur de la grenouille, dans une autre période de l'intoxication. Lorsque les accès convulsifs de la première période se sont progressivement affaiblis, on constate, en général, un ralentissement considérable des battements du cœur. Le nombre de ces battements peut tomber de quarante ou cinquante par minute à cinq, quatre ou même trois dans la même unité de temps. Ce ralentissement, le plus souvent, ne dure que quelques minutes, puis peu à peu le nombre des révolutions cardiaques remonte à vingt ou trente par minute. Lorsque tout mouvement réflexe a cessé dans les muscles de la vie animale, on observe aussi, chez les grenouilles, des variations analogues du nombre des battements du cœur. Pendant cinq, six, dix minutes et même pendant un temps plus long, le cœur ne bat plus que trois ou quatre fois par minute, et même il peut s'arrêter complètement pendant une ou plusieurs minutes. Les mouvements, lorsqu'ils sont ralentis, sont assez énergiques; la paroi

précordiale est fortement soulevée à chaque révolution cardiaque. Si l'on met le cœur à nu, on voit que les cavités du cœur se remplissent et se gonflent largement lors de chaque diastole ; on dirait qu'il y a une sorte d'affaiblissement du tonus musculaire cardiaque : le sang qui afflue au cœur est d'une teinte noirâtre très foncée. Les cavités du cœur restent en diastole pendant plusieurs secondes, puis la systole a lieu, dans l'ordre habituel. Peut-être la systole auriculaire n'est-elle pas absolument complète ; mais il n'en est pas de même de la systole ventriculaire ; le ventricule se vide tout à fait chaque fois qu'il se contracte. Le ralentissement du cœur ne persiste, en général, comme je l'ai dit, que pendant quelques minutes ; les battements cardiaques redeviennent ensuite plus rapides sans atteindre cependant la fréquence qu'ils avaient avant l'intoxication ; on peut en compter, par exemple, de vingt à vingt-huit par minute. Au bout d'un certain temps, c'est-à-dire après plusieurs minutes, on peut observer un nouveau ralentissement du cœur, analogue au précédent ; il y a parfois ainsi plusieurs alternatives de ralentissement et d'accélération des mouvements cardiaques.

Dans certaines expériences, au lieu de ces alternatives de ralentissement et d'accélération des mouvements du cœur, dans la période de collapsus ou de résolution musculaire qui suit, chez les grenouilles, l'état convulsif de l'intoxication strychnique, j'ai vu un ralentissement durable. Pendant une ou deux heures, on ne comptait plus que trois ou quatre révolutions cardiaques par minute. Si la mort apparente devait faire place assez rapidement à la mort réelle, ce ralentissement persistait

jusqu'à la fin, et, de temps en temps même, il y avait, pendant quelques minutes, une suspension complète des battements du cœur. Si, au contraire, l'état de mort apparente se dissipait au bout de plusieurs heures, pour être remplacé par une nouvelle période de convulsions tétaniques (*période convulsive de retour*), les mouvements du cœur se ranimaient peu à peu et devenaient plus fréquents au fur et à mesure que la motilité renaissait.

Les modifications des mouvements du cœur, dont je viens de parler, sont bien dues à l'action de la strychnine sur l'organe central de la circulation, car elles n'ont plus lieu, au même degré du moins, chez les grenouilles que l'on a curarisées avant de les soumettre à l'intoxication strychnique. J'ai fait des expériences comparatives sur des grenouilles de même espèce, de même sexe et de même taille. Les unes étaient curarisées ; les autres étaient intactes. Lorsque la curarisation était bien complète, j'introduisais sous la peau des unes et des autres la même quantité d'un sel donné de strychnine. Chez les grenouilles simplement strychnisées, je voyais se produire les modifications des mouvements du cœur, dont il vient d'être question ; chez les grenouilles préalablement curarisées, les battements du cœur devenaient, il est vrai, un peu moins fréquents ; mais le ralentissement était bien moindre que chez les grenouilles simplement strychnisées ; le nombre des battements s'abaissait seulement à 24 ou 28 par minute. D'autre part, on n'observait pas les sortes d'accès de ralentissement du cœur que j'ai décrits. J'ajoute que les diastoles cardiaques étaient bien moins larges et que le sang amené au

cœur était plus rouge chez ces grenouilles que chez celles qui n'avaient pas été curarisées.

Au moment où se produisent, chez les grenouilles strychnisées, ces ralentissements passagers des mouvements du cœur, suivis parfois même d'un court arrêt de ces mouvements, les muscles de la vie animale sont dans un relâchement paralytique ou complet, ou à peu près complet. Les réactions réflexes provoquées par les excitations partant de la périphérie des nerfs centripètes ne peuvent plus déterminer des spasmes tétaniques dans ces muscles de la vie animale ; nous avons vu que les extrémités périphériques des nerfs qui les innervent ont sans doute subi dès lors une modification s'opposant à la production des mouvements réflexes de ces muscles. Mais en est-il de même des fibres nerveuses qui innervent le myocarde ou de celles qui se distribuent dans les muscles à fibres lisses ?

Pour ce qui concerne le cœur, dès les premiers temps de la période de mort apparente, déterminée par la strychnine, les nerfs vagues n'ont plus qu'une bien faible influence sur le cœur, ou, du moins, ils ne paraissent plus guère agir par action réflexe. Si l'on frappe sur la planchette de liège sur laquelle est fixée la grenouille et si l'on a mis préalablement le cœur à nu, il arrive souvent que l'on ne provoque aucun effet réflexe cardiaque, dans la période dont nous parlons. Si le cœur est en repos, on ne prolonge pas sa pause ; s'il est en mouvement, on ne le voit pas devenir immobile pour un certain temps. On provoque plutôt parfois un mouvement complet de l'organe, comme si l'ébranlement de l'animal et du cœur agissait sur les parties

excito-motrices de l'appareil nerveux cardiaque intrinsèque. Cet effet est du reste très inconstant. Aussi n'est-il pas possible d'attribuer à une excitation réflexe des nerfs pneumogastriques, produite par la strychnine, les modifications de ces mouvements que je vous indiquais tout à l'heure et qui se produisent souvent par véritables accès. Elles sont dues sans doute à l'action de la strychnine sur les ganglions excito-moteurs du cœur et sur le tissu musculaire même de l'organe. Ce qui rend cette interprétation très admissible, c'est que les mouvements cardiaques conservent les mêmes caractères lorsqu'on excise le cœur d'une grenouille strychnisée dans les premiers temps de la période de résolution et qu'on examine cet organe ainsi séparé de l'animal. Sauf l'amplitude des diastoles, qui naturellement ne peut plus être observée, tous les phénomènes sont les mêmes : rareté des révolutions cardiaques ; pauses parfois très prolongées ; excitation d'un mouvement complet et régulier par choc sur la table, etc.

Les caractères des mouvements du cœur pendant la période de résolution des muscles de la vie animale suggèrent l'idée de les rapporter à une action de la strychnine sur les éléments nerveux modérateurs du cœur. Dans cette hypothèse, le ralentissement des mouvements du cœur, l'amplitude des diastoles, seraient dus à une excitation de ces éléments nerveux par la strychnine. Mais, s'il en était ainsi, on devrait remédier à cet état de choses au moyen de l'atropine. Or les essais que j'ai faits dans ce sens m'ont donné des résultats qui ne peuvent vraiment pas confirmer l'interprétation dont il s'agit. Sur des grenouilles empoisonnées par la stry-

chnine, entièrement paralysées, et chez lesquelles le cœur battait de 6 à 12 fois par minute, le dépôt d'une goutte de solution de sulfate d'atropine au centième n'a produit, dans quelques cas, aucun effet ; chez d'autres animaux, les mouvements sont devenus un peu plus fréquents, au nombre de 15 à 17 au lieu de 12 ou 13 par minute, par exemple ; les diastoles sont restées aussi larges ; au bout de quelques minutes, les mouvements redevenaient aussi lents qu'auparavant. Le lendemain, la résolution musculaire de tout le corps avait fait place aux convulsions de retour, et, dans cette nouvelle période, les battements du cœur avaient repris leur nombre normal, ou à peu près, 36 à 44 par minute.

Il semble bien, d'après ces expériences, que les modifications des mouvements du cœur, pendant la période de résolution musculaire qui suit la période spasmodique initiale (dans les intoxications par d'assez fortes doses), n'ont pas pour seule origine une excitation des parties de l'appareil nerveux intrinsèque du cœur qui exercent une action modératrice sur cet organe. C'est plutôt un effet d'une influence particulière, parésiante en quelque sorte, s'exerçant soit sur le myocarde, soit plutôt sur les centres nerveux excito-moteurs situés dans les parois du cœur.

La tunique musculaire des vaisseaux, les muscles orbito-oculaires de H. Müller, les muscles de l'iris, ne sont pas les seuls muscles de la vie organique qui présentent de vrais spasmes tétaniques chez les animaux strychnisés. On peut en provoquer aussi dans les parois de l'intestin, dans celles de la vessie, dans la rate (chien). Il est probable même que tous les muscles à fibres

lisses peuvent être pris de convulsions réflexes chez les animaux strychnisés. Des spasmes tétaniques, en apparence spontanés, analogues à ceux qui ont lieu dans les muscles de la vie animale, c'est-à-dire non provoqués par des excitations extérieures manifestes, peuvent avoir lieu aussi dans les muscles à fibres lisses. Nous avons déjà indiqué le fait pour les vaisseaux et les muscles lisses de l'orbite et de l'iris. La rate, chez les animaux chez lesquels elle est abondamment pourvue de fibres-cellules contractiles, chez le chien par exemple, se resserre avec force, au moment des crises tétaniques généralisées, ou plutôt quelques instants après que les muscles de la vie animale sont entrés en convulsion. Comme pour toutes les fibres musculaires de la vie organique innervées par le grand sympathique, les excitations émanées du centre cérébro-spinal arrivent plus lentement aux fibres musculaires de la rate qu'aux muscles à fibres striées, et ces fibres se contractent plus lentement. Le resserrement spasmodique de la rate se voit surtout un moment après le premier accès convulsif généralisé, déterminé par la strychnine. La rate reste ensuite plus ou moins resserrée, et les accès spasmodiques du strychnisme, soit expérimentalement provoqués, soit spontanés en apparence, n'ont plus, à cause de ce resserrement permanent, qu'un faible retentissement sur cet organe.

Les fibres musculaires ne sont pas les seuls éléments anatomiques qui soient mis en activité par la strychnine exagérée. M. Armand Moreau a confirmé ce qu'avaient déjà vu Matteucci et d'autres observateurs, à savoir que la strychnine provoque, chez la torpille, des décharges

électriques non interrompues; il se produit une sorte de tétanos de l'appareil électrique, et cet appareil est bientôt épuisé. Il est intéressant de noter que le curare, au contraire, d'après les expériences de M. Moreau, n'a pas d'influence sur les nerfs qui animent l'appareil électrique de ces animaux. Il n'en serait pas tout à fait de même, d'après M. Robin, chez les raies. On sait que M. Robin a prouvé que ces animaux sont pourvus aussi d'un appareil électrique. Or, d'après ses recherches, le curare pourrait paralyser l'influence du système nerveux sur cet appareil, « sans qu'il soit possible, dit M. Robin, de voir si la diminution de l'énergie des décharges obtenues en excitant la moelle tient à la perte des propriétés des nerfs allant à l'organe électrique, ou à l'extinction de l'action de celui-ci. » Quant à la strychnine, M. Robin a constaté qu'elle produit sur l'appareil électrique de la raie le même effet que sur celui de la torpille.

On a prétendu que l'on pouvait faire cesser complètement les convulsions du strychnisme ou les empêcher d'éclater, en pratiquant la respiration artificielle d'une certaine façon. Que l'on insuffle dans les poumons d'un mammifère de l'oxygène pur, ou que l'on fasse dans ces organes des insufflations très rapides d'air ordinaire, si l'on interrompt la respiration artificielle au bout de quelques minutes, la respiration spontanée ne se rétablira pas immédiatement, et l'animal pourra ne recommencer à respirer qu'au bout d'une minute ou d'un temps plus long encore. On aura donc, en pratiquant ainsi la respiration artificielle, aboli temporairement le besoin de respirer. Le sang, contenant une plus grande

quantité d'oxygène qu'à l'état normal, peut entretenir sans doute leur vivacité normale, les combustions intimes, pendant un temps beaucoup plus long que dans les conditions ordinaires : il en résulte un retard pour la production de l'excitation qui naît de l'affaiblissement de ces combustions et qui provoque, par mécanisme réflexe, le mouvement respiratoire. C'est à cet état particulier de suppression temporaire du besoin de respirer que M. Rosenthal a donné le nom d'*apnée ;* peut-être une autre dénomination eût-elle été préférable, puisque ce mot est déjà employé dans un autre sens, du moins dans notre langage médical.

Les physiologistes qui ont étudié l'état d'*apnée* ont été conduits à admettre que cet état diminue la réflectivité des centres nerveux. M. W. Leube d'abord[1], puis M. Rosenthal, ont assuré que l'on peut empêcher le développement des convulsions chez un mammifère empoisonné par la strychnine, ou les arrêter lorsqu'elles se sont produites, en déterminant l'*apnée* chez cet animal au moyen de la respiration artificielle. M. Uspensky a confirmé ces assertions, et il les aurait vérifiées dans le cas d'intoxication par d'autres substances convulsivantes, telles que la *brucine*, la *caféine*[2]. Des expériences de M. Ananoff (de Tiflis) paraissent parler dans le même sens. Cet auteur aurait vu que si l'on fait absorber à deux lapins une dose mortelle de strychnine et si l'on fait respirer à l'un d'eux de l'oxygène pur, tandis que l'autre respire l'air atmosphérique, celui

1. Archives de Reichert et Du Bois-Reymond, 1867.

2. P. Uspensky, *Der Einfluss der kunstlichen Respiration auf die nach Vergiftung mit Brucin, Nicotin, Picritoxin, Thebaïn, und Coffein eintretenden Krämpfe* (Berlin, 1868. Tirage à part).

qui respire l'oxygène pur vit plus longtemps que l'autre et est pris plus tard des premières convulsions caractéristiques [1].

Mais tous les expérimentateurs n'ont pas obtenu des résultats favorables à l'opinion de M. Leube et de M. Rosenthal. MM. Rossbach et Jochelsohn, entre autres, n'ont pas pu réussir à se convaincre de l'efficacité de la respiration artificielle, même lorsqu'elle est pratiquée de façon à produire l'apnée. Leurs expériences ont été faites sur des lapins. Dans une série d'expériences, la strychnine a été introduite dans le tissu cellulaire sous-cutané. Dans une seconde, le poison a été injecté dans une veine jugulaire ; et enfin, dans une troisième série, c'est par ingestion stomacale que les animaux ont été empoisonnés. Dans chaque série, on déterminait préalablement la dose fatalement mortelle pour les animaux d'un poids semblable à celui des lapins mis en expérience, et l'on pouvait ainsi apprécier facilement l'influence de la respiration artificielle sur les effets de l'intoxication par la strychnine. Sans entrer dans le détail des expériences de MM. Rossbach et Jochelsohn, je me bornerai à vous donner la conclusion de leur travail. « La respiration artificielle, disent-ils, n'a d'action ni sur la conservation de la vie chez les animaux strychnisés, ni sur l'intensité et la durée des crampes strychniques. » Ils disent que les secousses de la respiration artificielle donnent souvent lieu à une suspension des convulsions [2].

J'ai essayé aussi de contrôler les assertions de

1. Ananoff, *Ueber die Wirkung von Sauerstoffgas auf die erhöhte Reflexerrebarkeit* (*Centralblatt*, 1874, p. 417).

2. J. M. Rossbach, *Ueber den Einfluss der Kunstliche Respiration auf strychninvergiftung* (*Centralblatt. f. w. Med.*, 1873, p. 369); — Rossbach et J. Jochelson (*Anal. in Revue des sciences méd.*, 1874, t. IV, p. 66).

M. Leube et de M. Rosenthal. Je n'ai rien vu de semblable à ce qu'ils ont observé. Mais, de leur propre aveu, il s'agit d'expériences très difficiles à instituer, et peut-être ne me suis-je pas mis exactement dans les mêmes conditions qu'eux. Une des principales difficultés consiste dans la détermination de la dose du sel de strychnine que l'on doit employer. Pour peu qu'on dépasse la dose mortelle *minima*, les convulsions, d'après ces expérimentateurs, ne cessent pas sous l'influence de la respiration artificielle : or, l'on conçoit combien il est difficile de fixer avec quelque précision cette dose mortelle *minima*. Mais je dois dire que, même dans les cas où j'ai employé des doses non fatalement mortelles, je n'ai pas réussi à arrêter les convulsions par le moyen de la respiration artificielle. Ainsi, dans une expérience récente, j'ai injecté dans le tissu cellulaire sous-cutané [1] d'un lapin douze décimilligrammes de chlorhydrate de strychnine en solution dans une faible quantité d'eau. On a commencé à pratiquer la respiration artificielle dès que les premiers spasmes du strychnisme se sont manifestés. Mais, bien que la respiration artificielle fût continuée sans la moindre interruption, et que l'on fît un grand nombre d'insufflations par minute, il se produisit des ac cèsconvulsifs d'une violence excessive, et, dans les intervalles de ces grands accès, il y avait une trépidation générale et très forte de tous les muscles du corps. Le sang des vaisseaux capillaires, malgré la respiration artificielle, était extrêmement noir.

1. D'après M. Leube et MM. Rossbach et Jochelson, la strychnine, chez les lapins, déterminerait la mort à une dose moindre lorsqu'elle est introduite par ingestion stomacale que lorsqu'elle est injectée dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Nous avons vu, dans la dernière séance d'expérimentation, un chien dans le tissu cellulaire sous-cutané duquel on avait injecté 3 milligrammes 1/2 de chlorhydrate de strychnine, succomber après plusieurs attaques tétaniques très violentes, malgré la respiration artificielle. Il est vrai que la respiration artificielle n'était pas pratiquée de façon à produire l'apnée. La respiration artificielle, en tout cas, ne triomphe pas toujours des effets du spasme convulsif de tous les muscles de l'appareil respiratoire, car l'animal est mort probablement d'asphyxie simple. Dans d'autres cas, j'ai vu, comme tous les expérimentateurs, la respiration artificielle prolonger la vie des animaux auxquels on avait fait absorber une dose mortelle du sel de strychnine. Mais ils mouraient au bout d'une demi-heure, d'une heure ou d'un temps plus long encore, malgré la respiration artificielle, sans avoir cessé d'avoir des attaques de tétanos strychnique, séparées par de courts intervalles de repos relatif [1]. Peut-être la mort était-elle due à l'arrêt du cœur : en tout cas, dès que le relâchement général des muscles annonçait la mort, on constatait que le cœur ne battait plus (voir *Leçons sur l'appareil vaso-moteur*, t. II, p. 690, exp. I).

Il faut dire aussi que, lorsque l'on fait sur des chiens les expériences avec une dose de sel de strychnine qui ne dépasse pas notablement la dose mortelle *minima*, comme cette dose varie suivant la taille, le poids, l'espèce, l'âge et la vigueur de l'animal, on ne peut pas savoir,

1. On a vu précédemment qu'il n'en est pas de même, lorsqu'on fait absorber par un chien des doses relativement très fortes de strychnine. Comme l'a montré M. Ch. Richet, les convulsions cessent bientôt dans ces conditions, pendant que l'on pratique la respiration artificielle, et l'animal offre un état analogue à celui que détermine la curarisation.

dans le cas où l'animal empoisonné et soumis à la respiration artificielle finirait par revenir à l'état normal, si le résultat n'aurait pas été le même sans l'emploi de la respiration artificielle. On voit, en effet, des chiens chez lesquels on a fait une injection hypodermique de la dose supposée mortelle de chlorhydrate de strychnine, se rétablir complètement, sans qu'on ait pratiqué la respiration artificielle, après avoir eu des accès de convulsions pendant plus d'une ou deux heures.

Toutefois, malgré les incertitudes relatives à l'efficacité de la respiration artificielle comme moyen de traitement de l'empoisonnement par la strychnine, je crois que ce moyen ne devrait pas être négligé dans un cas d'intoxication strychnique. D'abord, il serait possible, dans un cas de ce genre, que la quantité de strychnine absorbée ne fût pas très considérable, et, si elle ne dépassait pas notablement la dose mortelle, on pourrait peut-être ainsi réussir à empêcher la terminaison funeste. D'autre part, on prolongerait tout au moins quelque peu la vie. D'ailleurs, on est bien désarmé en pareille occurrence : la respiration artificielle est à peu près le seul moyen qui puisse avoir une efficacité immédiate. On pourrait, il est vrai, donner, en même temps, du chloral hydraté à hautes doses, pour chercher à obtenir ce que cet agent produit si puissamment chez les animaux, lorsqu'il est introduit par injection intra-veineuse, c'est-à-dire un affaiblissement de la réflectivité médullaire.

Avant de reprendre nos études sur les différentes questions relatives au mode d'action de la strychnine, je veux vous dire un mot du résultat d'une expérience

que j'ai faite devant vous, mais qui n'a aucun rapport avec le sujet du cours. Vous vous rappelez, sans doute, que, le 8 avril dernier, j'avais injecté sous la peau de la cuisse d'un cobaye trois gouttes de sérosité, recueillie dans les phlyctènes d'un érysipèle de la face en pleine efflorescence. Cette sérosité avait été prise sur un malade de mon service, à la Pitié, vers onze heures du matin; elle avait été portée directement à mon laboratoire, et l'injection hypodermique avait été faite sur le cobaye à 2 heures 15 minutes. On avait examiné ce liquide à l'hôpital, aussitôt après l'avoir obtenu par incision des phlyctènes, et l'on n'y avait trouvé ni globules blancs, ni bactéries; il est impossible cependant d'affirmer qu'il n'y en eût pas, l'examen n'ayant pas été suffisamment approfondi. On a observé le cobaye ainsi opéré avec le plus grand soin, le jour de l'injection et les jours suivants; il n'a présenté aucun phénomène morbide reconnaissable : je vous le montre aujourd'hui en parfaite santé. Il est clair que l'injection de la sérosité érysipélateuse n'a produit aucun effet pathologique, soit local, soit général. Il n'y a évidemment aucune donnée générale à déduire de cette expérience; la seule conclusion que nous en puissions tirer, c'est que l'injection hypodermique de la sérosité des phlyctènes de l'érysipèle faite sur les cobayes peut ne déterminer ni phlegmon, ni septicémie.

Poursuivons maintenant notre examen de l'action de la strychnine. J'ai indiqué l'influence de la strychnine sur le fonctionnement de la plupart des viscères : j'ai omis de vous parler de celle que ce poison exerce sur le foie. M. Schiff a montré depuis longtemps (1859)

que l'intoxication strychnique peut produire un diabète artificiel. C'est sur les grenouilles que les expériences ont été faites, et c'est chez ces animaux surtout qu'elles peuvent donner des résultats très frappants, parce que, chez les mammifères et les oiseaux, on n'observe jamais une période convulsive assez prolongée. Chez les batraciens, au contraire, cette période peut durer de quelques jours à un mois (M. Coze, cité par M. Schiff, avait déjà obtenu des effets analogues, en étudiant les effets de l'opium). La production du diabète artificiel dans ces cas serait due, d'après M. Schiff, à une excitation de la glande hépatique : l'état de tétanisation générale déterminé par la strychnine (par l'opium, ou d'autres poisons) serait la condition de la genèse de cette glycosurie. Cette opinion de M. Schiff ne saurait être admise que sous réserves. On conçoit, en effet, que les modifications de la circulation, produites par les convulsions du strychnisme, puissent jouer un rôle prédominant dans cette action de la strychnine. D'autre part, ce poison, par sa présence dans le foie et sa pénétration dans les cellules hépatiques, peut agir tout autrement que par véritable excitation.

Les convulsions dues à l'intoxication strychnique agiraient encore d'une autre façon sur le foie, d'après M. Röhrig. Sous l'influence de l'augmentation de la pression du sang, qui a lieu chez les animaux strychnisés, on verrait diminuer la sécrétion biliaire. Ici encore il faut tenir un certain compte de l'influence directe du poison sur les éléments anatomiques de l'organe.

Toujours est-il qu'en réalité, comme le dit M. Röhrig, la sécrétion biliaire diminue plutôt qu'elle n'augmente,

sous l'influence du strychnisme. C'est ce que j'ai vu, de la façon la plus nette, chez des chiens curarisés et soumis à la respiration artificielle, lorsqu'on injectait dans le tissu cellulaire sous-cutané quelques milligrammes de chlorhydrate de strychnine. Au moment où se produit l'élévation de la pression intra-artérielle, sous l'influence du strychnisme, l'écoulement de la bile par le canal cholédoque paraît se ralentir, et ce ralentissement de l'écoulement biliaire dure plusieurs minutes.

Les injections sous-cutanées de chlorhydrate de strychnine chez des chiens curarisés et soumis à la respiration artificielle n'exercent aucune influence bien reconnaissable sur la sécrétion pancréatique. Il en est de même pour la sécrétion urinaire. Je m'en suis assuré en introduisant et fixant un tube dans un des urétères chez des chiens curarisés, puis strychnisés. Ce fait offre un intérêt particulier, en ce qu'il vient à l'appui des diverses objections dirigées contre la théorie qui attribue une action puissante, par rapport au fonctionnement des reins, aux variations de la pression sanguine intra-artérielle. En effet, chez un chien curarisé et dont l'une des artères carotides est en communication avec un hémodynamomètre, si l'on injecte quelques milligrammes de chlorhydrate de strychnine dans le tissu cellulaire, on voit, au bout de peu de minutes, la pression intra-carotidienne offrir une élévation correspondant parfois à plus de 8 centimètres de mercure. Dans un cas, la pression, qui était égale à 0,09 de mercure, s'est élevée, dans ces conditions, à 0,22 et même à 0,24. Cette élévation de pression, qui a lieu dans toutes les artères, devrait avoir pour résultat certain une augmentation notable de la

sécrétion urinaire, si la théorie que nous rappelons était valable. Comme on n'observe rien de semblable, il est clair que la théorie est ici en défaut, et, je le répète, c'est un fait qui s'ajoute à tous ceux à l'aide desquels on a montré le peu de solidité de cette hypothèse.

Quant à la sécrétion salivaire, elle est fortement influencée par la strychnisation. Si l'on pratique chez un chien curarisé et soumis à la respiration artificielle une injection hypodermique de quelques milligrammes de chlorhydrate de strychnine, après avoir introduit et fixé un tube métallique dans le canal de Wharton, on constate, au bout de quelques minutes, une accélération assez brusque et très considérable de l'écoulement salivaire par ce tube. Cette accélération a lieu au moment où la pression intra-artérielle s'élève sous l'influence de l'intoxication strychnique; elle dure plusieurs minutes, puis diminue peu à peu progressivement. Elle ne résulte évidemment pas de l'élévation de pression, mais elle a probablement pour cause l'impression extrêmement vive produite par la strychnine sur les régions gustatives de la membrane muqueuse buccale. Cette impression jouet-elle un rôle dans l'élévation de la pression sanguine intra-artérielle? Suffit-elle à expliquer cette élévation? Ce sont des questions auxquelles il est difficile de répondre pour le moment.

Si l'on frappe un coup violent sur la table sur laquelle repose le chien curarisé, puis strychnisé, on observe, au bout de quelques secondes, en même temps qu'une nouvelle élévation de la pression et qu'une dilatation des pupilles, une augmentation de rapidité de l'écoulement salivaire.

ONZIÈME LEÇON

STRYCHNINE (*Suite*)

Action de la galvanisation de la moelle épinière ou de la colonne vertébrale sur les convulsions strychniques, chez la grenouille. — Influence de la galvanisation du nerf sciatique sur les muscles convulsés, dans les mêmes conditions. — Essais divers d'application des faits ainsi observés à la thérapeutique. — Mécanisme par lequel se produit la mort chez les animaux strychnisés. — Les mammifères qui échappent aux dangers des convulsions du strychnisme meurent assez souvent, plusieurs heures après la cessation de ces convulsions. — La mort n'est pas due, dans ces cas, aux altérations des centres nerveux, décrites par M. Jacubowitsch et M. Roudanowsky. — Influence de l'élévation considérable de température produite par les convulsions. — La chloralisation préalable empêche l'élévation de température déterminée par la strychnine; elle n'empêche pas à coup sûr la mort tardive chez les animaux auxquels on fait absorber une dose un peu plus forte que la dose strictement mortelle. — Applications des données expérimentales à la pathologie : tétanos, épilepsie, urémie convulsive. — La mort tardive, chez les animaux strychnisés, a sans doute pour causes principales les modifications produites par la strychnine dans un grand nombre de tissus, particulièrement dans la substance grise des centres nerveux, et, pour causes adjuvantes, l'hyperthermie et les diverses altérations du sang déterminées par les convulsions. — Influence du curare et des anesthésiques sur les effets des doses mortelles de strychnine. — Influence du bromure de potassium, de l'opium, de l'extrait de fèves de Calabar et de l'ésérine, de l'iode, du chlore, de l'atropine, de la conicine, etc. — Intoxication d'un chien mis en communication circulatoire avec un autre chien, lorsqu'on injecte sous la peau de celui-ci une forte dose d'un sel de strychnine.

Nous avons examiné la valeur des assertions des physiologistes qui considèrent la respiration artificielle, pratiquée d'une certaine façon, comme pouvant suspendre ou empêcher les convulsions déterminées par la stry-

chnine. Ce n'est pas le seul moyen à l'aide duquel on ait tenté de faire cesser ces convulsions. Suivant divers physiologistes, les courants galvaniques continus pourraient agir dans ce sens. Je puis confirmer, en partie du moins, ce qui a été dit par MM. Legros et Onimus, relativement à l'action qu'exercent les courants galvaniques continus sur les convulsions du strychnisme. Voici le résumé des observations communiquées par ces expérimentateurs à la Société de biologie, en 1868.

Leurs expériences étaient faites sur des animaux qui avaient subi une piqûre du bulbe rachidien ou une section transversale de la moelle épinière à sa partie supérieure. On sait que, dans ces conditions, toute la moelle épinière ou la partie de la moelle épinière qui est située en arrière de la section offre une réflectivité beaucoup plus vive que dans l'état normal.

Or, en faisant passer un courant continu descendant par la moelle épinière d'une grenouille ainsi opérée, c'est-à-dire en appliquant l'électrode en rapport avec le pôle positif sur la partie supérieure du rachis au travers de la peau, ou sur la partie de la moelle mise à nu et située en arrière de la section, et l'autre électrode sur la région du rachis correspondant à la partie inférieure ou postérieure de la moelle épinière, MM. Legros et Onimus constatèrent une abolition complète de la réflectivité médullaire pendant tout le temps du passage du courant. Les excitations les plus fortes portant sur les membres postérieurs n'y déterminaient plus la moindre action réflexe. Si l'électrode négative était appliquée sur un des membres postérieurs au lieu d'être placée sur la partie inférieure (ou postérieure) du rachis, les actions réflexes

étaient suspendues dans le membre électrisé et persistaient dans l'autre membre. Lorsqu'on interrompait le courant, la réflectivité médullaire renaissait presque aussitôt, d'abord faible ; mais, au bout de quelques instants, elle avait repris le caractère d'exaltation qu'elle présentait avant l'électrisation.

Si l'on fait passer par la moelle épinière de la même grenouille un courant continu ascendant, l'électrode négative étant en rapport avec la partie supérieure (ou antérieure) de la moelle, et l'électrode positive avec la partie inférieure (ou postérieure) de ce centre nerveux, on observerait quelquefois, d'après MM. Legros et Onimus, les mêmes effets que lorsqu'on emploie les courants descendants, mais le plus souvent on observerait des effets inverses, c'est-à-dire une exagération de la réflectivité médullaire et des séries de contractions dans les membres inférieurs.

MM. Legros et Onimus ont répété ces expériences sur des mammifères (rats et cochons d'Inde), chez lesquels ils avaient fait une piqûre du bulbe rachidien ou une section transversale de la moelle épinière à sa partie supérieure. Ils ont obtenu les mêmes résultats.

Ces mêmes expérimentateurs ont étudié l'action des courants continus sur des grenouilles offrant des convulsions intenses sous l'influence de la strychnisation, et ils ont vu qu'en appliquant un courant descendant sur la colonne vertébrale on faisait cesser immédiatement l'état convulsif. Les membres sont dans une résolution musculaire complète pendant tout le temps que passe le courant. Si l'on applique, au contraire, un courant ascendant sur la colonne vertébrale de ces mêmes grenouilles,

l'état convulsif augmenterait, d'après MM. Legros et Onimus, et deviendrait un état de contracture permanente. (*Traité d'électricité médicale*, p. 277 et suiv.).

Ces auteurs rappellent, à propos de leurs expériences, le fait déjà constaté par M. Eckhard, à savoir que l'on peut, chez les grenouilles strychnisées, faire cesser les convulsions tétaniques dans un des membres postérieurs, en soumettant à un courant continu le nerf sciatique correspondant. De même, lorsque ce physiologiste avait provoqué un spasme tétanique dans les muscles d'un membre postérieur de grenouille, en entourant de sel marin la surface de section du nerf sciatique correspondant, il voyait les muscles se relâcher immédiatement et devenir absolument flasques, lorsqu'il faisait passer un courant continu par ce nerf sciatique ainsi séparé des centres nerveux. M. Eckhard assurait que le courant ascendant agit mieux pour produire cet effet que le courant descendant, assertion dont MM. Legros et Onimus contestent l'exactitude.

Je n'insisterai que sur les expériences instituées sur des grenouilles strychnisées. Je dois vous dire cependant que j'ai répété les autres expériences de MM. Legros et Onimus et de M. Eckhard, et que j'ai confirmé les résultats qu'ils ont obtenus. J'ai vu, comme MM. Legros et Onimus, que les courants descendants déterminent, plus facilement que les courants ascendants, la cessation du spasme tétanique provoqué dans les muscles d'un membre postérieur par l'application, sur le nerf sciatique correspondant, soit de sel marin, soit de glycérine. Mais il me semble incontestable que les courants continus ascendants peuvent aussi, et presque immédiatement, faire

cesser ce spasme et mettre les muscles en relâchement, lorsqu'ils sont appliqués sur le nerf, de la même façon.

En étudiant l'action des courants continus appliqués, au travers de la peau, sur le rachis de grenouilles en état de convulsions strychniques, voici ce que j'ai observé. Quand on applique les électrodes sur le rachis, de façon à établir un courant descendant, il y a, au moment de la fermeture du courant, une forte convulsion dans tout le corps, dans les membres postérieurs surtout, puis, presque aussitôt, à ce spasme convulsif succède un état de résolution flasque de ces membres. On peut, en général, toucher ces membres, les saisir entre les doigts, les comprimer, les écarter l'un de l'autre, sans qu'il s'y manifeste le moindre mouvement réflexe. Je dis « en général », car, dans quelques cas, à un certain moment de la strychnisation, pendant l'hiver, j'ai vu qu'on pouvait encore provoquer des contractions réflexes des muscles et des cuisses des jambes, en frappant à plusieurs reprises avec le doigt sur les pieds. Au moment où l'on ouvre le courant, une nouvelle convulsion éclate dans les membres postérieurs, convulsion brusque, instantanée, suivie d'une nouvelle période extrêmement courte de relâchement musculaire. Au bout de deux ou trois secondes, les spasmes convulsifs du strychnisme reparaissent dans les membres postérieurs. Ces spasmes, d'abord très faibles, deviennent progressivement de plus en plus forts, et, en moins d'une minute, l'état spasmodique, caractéristique du strychnisme, peut avoir repris toute son intensité. On peut recommencer la galvanisation à plusieurs reprises, et, chaque fois que l'on soumet la région vertébrale à un courant descendant, on observe les phénomènes que je

viens de décrire. On peut aussi voir les mêmes effets se produire dans les membres postérieurs, en plaçant les électrodes à une certaine distance de la ligne médiane de la région vertébrale, sur la partie supérieure des flancs, par exemple, de façon à établir dans cette partie un courant descendant ; mais ce résultat est loin d'être constant. J'ai constaté aussi que si l'on promène l'électrode positive sur la partie antérieure de la région dorsale du rachis, sans quitter la peau, pendant que l'électrode négative reste à poste fixe sur le point où on l'a appliquée, des contractions se produisent d'une façon presque continue dans les muscles des membres postérieurs.

Du reste, c'est là une expérience si facile à faire, que je puis vous la montrer séance tenante. Voici une grenouille verte en état de convulsions strychniques, par suite de l'injection d'un quart de milligramme de chlorhydrate de strychnine sous la peau d'un des avant-bras, vers la main. J'applique sur sa colonne vertébrale les électrodes de cet appareil de Gaiffe à courants continus (piles au sulfate de plomb). Le courant dont je me sers est fourni par vingt couples. Les électrodes sont disposées de telle sorte que celle qui est appliquée au niveau du bulbe rachidien correspond au pôle positif; celle qui est placée au niveau du renflement crural de la moelle épinière correspond au pôle négatif. C'est donc un courant continu descendant que je fais passer par le rachis et la moelle épinière. Dès que je ferme le circuit, vous voyez un violent mouvement se produire dans les membres postérieurs, qui s'étendent brusquement, convulsivement ; puis ces membres deviennent flasques , complètement paralysés. Je prends un des pieds ; je le presse entre mes

doigts avec force ; il ne se manifeste aucun mouvement réflexe. J'éloigne les électrodes. Au même moment, vous voyez un brusque mouvement agiter les deux membres postérieurs : c'est le mouvement dû à l'excitation qui a lieu à l'instant de l'ouverture du courant. Les membres redeviennent immobiles pendant une ou deux secondes, puis voici des mouvements convulsifs qui s'y montrent de nouveau ; ils deviennent de plus en plus forts, et, comme vous le voyez, les spasmes tétaniques ont recouvré toute leur force primitive au bout de quelques secondes.

Je vais faire passer maintenant un courant ascendant par le rachis de cette même grenouille. Pour cela, j'applique les électrodes sur les mêmes points, mais en plaçant celle qui correspond au pôle négatif au niveau du bulbe, et l'autre sur la partie postérieure du rachis. Au moment de la fermeture du courant, il y a deux ou trois soubresauts brusques des membres postérieurs ; mais, presque aussitôt après, ces membres se trouvent en résolution flasque, comme lorsque je faisais usage du courant descendant. J'enlève les électrodes, il y a un mouvement convulsif instantané au moment de l'ouverture du courant, puis l'état de convulsions tétaniques se rétablit au bout de quelques secondes. Je fais passer de nouveau un courant ascendant par le rachis : il y a encore deux ou trois soubresauts des membres postérieurs, soubresauts auxquels succède une résolution musculaire absolue.

Chez cette grenouille, nous voyons donc un exemple de ce que je vous disais tout à l'heure, à savoir que les courants ascendants peuvent produire le même effet que les courants descendants, qu'ils peuvent aussi faire cesser les spasmes tétaniques des membres inférieurs ; mais il

n'en est pas toujours ainsi, et il m'a paru que l'effet variait beaucoup suivant le moment où l'expérience est faite pendant la période convulsive. Le résultat que nous venons d'avoir sous les yeux, en employant les courants continus ascendants, s'obtient surtout lorsque les convulsions commencent à s'affaiblir et que les spasmes tétaniques tendent à faire place à la résolution musculaire généralisée. Quand les convulsions sont intenses, on peut voir ce qu'ont indiqué MM. Legros et Onimus : l'application d'un courant ascendant sur la colonne vertébrale peut avoir pour effet la production d'un état de spasme tétanique permanent, d'une véritable contracture, telle que l'ont décrite ces expérimentateurs. Dans un moment intermédiaire entre celui où les convulsions sont très violentes et celui où elles se sont notablement affaiblies, on voit les membres postérieurs, après une convulsion brusque produite par la fermeture du courant ascendant, devenir immobiles; mais la résolution musculaire y est incomplète ; si l'on examine avec attention ces membres, on voit que leurs muscles présentent çà et là, et presque à chaque instant, pendant toute la durée du passage du courant, des contractions qui soulèvent la peau.

MM. Legros et Onimus ont cherché à appliquer à la thérapeutique les données expérimentales que leur avaient fournies leurs études sur la différence d'action des courants continus ascendants et des courants continus descendants. Les cas cliniques qu'ils rapportent sembleraient prouver qu'on retrouve chez l'homme cette même différence d'action : d'autres médecins auraient observé aussi des faits qui parleraient dans le même sens. On aurait vu sous l'influence de courants continus descendants, appli-

qués sur la colonne vertébrale, des contractures, hystériques ou autres, disparaître rapidement. Ces mêmes courants, appliqués de la même façon ou d'une façon analogue, auraient, d'après M. Maurice Raynaud, fait cesser les spasmes vasculaires, auxquels ce médecin attribue l'affection qu'il a décrite sous le nom de syncope ou d'asphyxie locale et symétrique des extrémités. D'autre part, les courants ascendants, appliqués sur la colonne vertébrale, pourraient, au contraire, ranimer les fonctions affaiblies de la moelle épinière et contribuer à la guérison de certains cas de paralysie, soit des muscles volontaires, soit des muscles lisses (tunique musculaire des vaisseaux, etc.).

J'ai eu l'occasion d'essayer l'action des courants continus dans un certain nombre de cas dans lesquels l'emploi de ce moyen paraissait très rationnel, d'après les assertions que je viens de rappeler. Je n'ai pas constaté que ces courants eussent une efficacité plus grande que les courants induits et interrompus. Je n'ai pas pu me convaincre non plus qu'il y eût une notable différence entre l'action des courants continus ascendants et celle des courants continus descendants.

Entre autres faits que je puis mentionner à l'appui de mes doutes sur ces points de thérapeutique, je vous citerai un cas d'affection de la moelle observé dans une des salles de mon service, à la Pitié. Il s'agit d'un homme jeune encore chez lequel surviennent de temps à autre des accès de contracture tonique des membres inférieurs. La contracture s'étend souvent aux muscles de l'abdomen, à ceux des régions postérieures du tronc, à ceux des membres supérieurs et même à ceux de la mâchoire inférieure : l'accès a alors la physionomie d'une attaque

de tétanos. Mais, au bout de quelques heures ou d'un ou deux jours, la contracture cesse peu à peu dans les muscles du tronc, des membres supérieurs et de la mâchoire inférieure et ne persiste plus que dans les muscles des membres inférieurs; elle y est très violente et s'accompagne d'un notable degré de refroidissement et de cyanose. J'ai vu cette contracture des membres inférieurs durer des semaines et même, dans un des accès, plus de trois mois, sans un moment de relâchement musculaire. Je passe sous silence les autres phénomènes morbides constatés chez ce malade et qui m'ont conduit à admettre qu'il y a chez lui ou une tumeur de la moelle épinière ou un îlot de sclérose transversale n'occupant qu'une partie de la largeur de ce centre nerveux[1]. Le bromure de potassium, même à la dose de 14 et 16 grammes par jour, n'avait produit aucun soulagement. Le chloral hydraté, à la dose de 10, 12, 14 grammes dans les vingt-quatre heures, triomphe de la contracture en un, deux ou trois jours au maximum. Lorsque la contracture cède, les membres reprennent leur aspect ordinaire, et le malade peut les mouvoir autant que le permet la paralysie incomplète dont ils sont affectés. Il existe une exaltation morbide de la moelle, surtout de la moitié gauche, exaltation telle qu'on ne peut pas toucher le membre inférieur gauche sans provoquer aussitôt un tremblement convulsif qui dure quelques secondes. Dans ce cas, j'ai essayé l'action des courants continus dans l'intervalle

1. Ce malade est guéri maintenant (1881) depuis deux ou trois ans. Je n'avais pas persisté dans le diagnostic que j'avais posé tout d'abord et j'avais cru pouvoir supposer qu'il s'était agi, non d'une sclérose transverse de la moelle, mais plutôt d'une lésion des vertèbres avec pachyméningite, compression de la moelle et myélite localisée.

des accès. Je me servais d'un appareil de Trouvé avec piles de Daniell. Cet appareil a une grande puissance. On a soumis la colonne vertébrale à des courants tantôt ascendants, tantôt descendants, en augmentant peu à peu l'intensité du courant jusqu'au degré où il ne pouvait plus être supporté. Je n'ai pas vu les courants ascendants provoquer de nouvelles crises convulsives ni augmenter l'exaltation morbide de la moelle épinière. Quand on employait les courants descendants, cette exaltation n'était pas diminuée, et même, pendant que les électrodes étaient appliquées sur la colonne vertébrale, l'une en haut de la région dorsale, l'autre vers la dixième vertèbre de cette même région, le moindre contact exercé sur la peau du membre inférieur gauche déterminait aussitôt un tremblement convulsif de ce membre, tout aussi fort que lorsque le malade n'était soumis à aucune électrisation. Mais, depuis que j'ai l'appareil Trouvé à ma disposition, je n'ai pas eu l'occasion d'essayer l'effet des courants continus chez ce malade pendant ses accès de contracture.

Chez un autre malade de la même salle, j'ai employé aussi les courants continus passant par la colonne vertébrale. Ce malade est atteint d'une myélite centrale. On constate un affaiblissement progressif et très rapide de la contractilité des muscles. Elle est déjà presque abolie dans les muscles des régions jambières antérieures. Il y a des palpitations musculaires et des contractions fasciculaires dans les muscles des cuisses et dans ceux du tronc. Ce malade présentait, en outre, il y a une dizaine de jours, un refroidissement considérable des deux membres inférieurs avec cyanose sombre de la peau des genoux, des jambes, et surtout des pieds; il y avait là évidem-

ment une contracture des vaisseaux de ces membres, sous l'influence de l'irritation médullaire. J'ai fait appliquer les électrodes de notre appareil à courants continus sur la colonne vertébrale, à une assez grande distance l'une de l'autre, et de façon à soumettre les régions cervicale inférieure, dorsale et lombaire supérieure du rachis, à l'action d'un fort courant ascendant. Plusieurs séances d'électrisation ainsi pratiquée n'ont produit aucun résultat. On fut obligé d'interrompre ces séances, parce que le malade était pris d'embarras gastro-intestinal avec fièvre assez intense. Or, sous l'influence de cette fièvre, qui ne dura que quelques jours, la cyanose des membres inférieurs diminua considérablement, et le refroidissement y devint bien moindre. Cette modification de la circulation persista après la cessation de la fièvre [1].

Les courants continus ont encore été mis en usage chez un autre malade de mon service. Il s'agissait d'un cas d'atrophie musculaire progressive. Les muscles des membres supérieurs étaient surtout atteints, et il y avait une cyanose constante très prononcée de la peau des deux mains. On fit passer un courant continu ascendant par la région cervicale de ce malade, chaque jour, pendant plusieurs semaines : la séance quotidienne d'électrisation durait quinze à vingt minutes. La cyanose des mains resta telle qu'elle était avant ce traitement.

Je vous citerai encore un cas de névrose vaso-motrice

1. Ce malade est mort peu de temps après le moment où j'avais parlé de cet essai des courants continus. L'affection médullaire s'était propagée assez rapidement de bas en haut : les muscles des cuisses, ceux de l'abdomen, des bras et du thorax, avaient été atteints successivement comme ceux des régions jambières et le malade avait succombé au milieu de crises d'asphyxie. Sa moelle épinière offrait, à l'autopsie, un type de myélite centrale subaiguë.

congestive, très remarquable, chez une malade que j'ai vue avec M. Alphonse Guérin, chirurgien de l'Hôtel-Dieu. J'ai déjà dit quelques mots de ce cas dans mes leçons sur l'appareil vaso-moteur. Cette malade était tourmentée depuis plus d'un an par des accès de chaleur douloureuse et très pénible se produisant dans les quatre membres, mais surtout dans les jambes et les pieds. Ces accès se produisaient presque chaque jour, sans régularité périodique. Les pieds et la partie inférieure des jambes se congestionnaient alors; la peau y devenait rouge sombre et très chaude; les artères pédieuses, dont on sentait difficilement le pouls dans l'intervalle des accès, battaient avec force et paraissaient dilatées. Il y avait, en même temps, un sentiment d'engourdissement très douloureux, et la marche, exaspérant ces troubles morbides, était impossible. La malade ne trouvait de soulagement réel qu'en plongeant ses pieds et la partie inférieure de ses jambes dans l'eau froide. Dans ce cas, les courants continus avaient été employés pendant longtemps par un médecin très expert en électricité médicale, sans que la moindre amélioration eût été obtenue.

Ces quelques faits ne suffisent pas assurément pour autoriser à mettre en doute ce que disent MM. Legros et Onimus de l'action différente de courants continus ascendants et descendants appliqués sur la colonne vertébrale. Tout au plus permettent-ils de dire que l'on ne peut pas compter avec certitude sur l'efficacité des courants continus ascendants ou descendants appliqués sur la région vertébrale correspondante à la moelle épinière, même dans des cas où l'emploi de ces courants paraît nettement indiqué, c'est-à-dire dans des cas, par exemple, d'exal-

tation ou d'affaiblissement de la réflectivité médullaire.

Il n'est pas inutile d'ajouter que, dans certains cas, les courants interrompus agissent d'une façon aussi favorable que les courants continus. C'est ainsi que j'ai vu, dans un cas de contracture hystérique des muscles des deux membres inférieurs, une seule séance de faradisation de ces muscles, un des excitateurs étant placé sur la région dorsale du rachis et l'autre étant promené sur les masses musculaires tétanisées, déterminer un retour de ces muscles à l'état normal et restituer la liberté de la station verticale et de la marche.

Chez une autre malade couchée dans le service de M. Gombault, à l'hôpital de la Pitié, une contracture hystérique de la plupart des muscles du corps, datant de plusieurs mois, a été améliorée peu à peu par la faradisation des divers groupes musculaires contracturés, et l'amélioration était telle, au bout de plusieurs semaines, que le mouvement était rendu aux muscles du cou, aux bras; qu'il commençait à reparaître dans les membres inférieurs et que l'on pouvait espérer une guérison complète et prochaine.

J'ai hâte de terminer cette digression et de revenir à l'étude physiologique de la strychnisation. On peut faire cesser facilement les phénomènes convulsifs du strychnisme au moyen de l'éther, du chloroforme, du chloral et des autres anesthésiques analogues. Je vous parlerai tout à l'heure de l'influence de ces substances sur les animaux empoisonnés par la strychnine; mais il est utile, pour bien apprécier le mode d'action de l'éther, du chloroforme, etc., dans ce cas, d'examiner aupara-

vant par quel mécanisme la strychnine détermine la mort.

Chez les mammifères empoisonnés par la strychnine, la mort, lorsqu'elle a lieu pendant la période convulsive, est évidemment due en grande partie à l'asphyxie.

Les convulsions toniques sont générales; tous les muscles de la vie animale entrent en contraction spasmodique, les muscles de l'appareil respiratoire et du larynx comme les autres; il n'y a plus ni inspiration ni expiration possibles, et pour peu que l'accès dure, dans toute son intensité, pendant plus d'une demi-minute à une minute, la mort a lieu. Quelquefois même, l'aminal meurt après une crise qui n'a pas duré plus d'une demi-minute. Les diverses parties du corps passent de l'état de convulsion tétanique à un état complet de relâchement; il y a souvent miction, parfois défécation; aucun mouvement respiratoire ne se reproduit; le cœur est arrêté, l'animal est mort définitivement.

Nul doute que l'asphyxie ne joue un rôle très important dans la terminaison de la première attaque ou de l'une des attaques subséquentes par la mort. Cependant il faut tenir grand compte de l'influence de la strychnine, ou peut-être même de l'influence de l'attaque elle-même, sur le cœur. L'irritation réflexe si violente que subissent les centres nerveux, au moment de cette attaque, doit retentir secondairement par les nerfs vagues sur l'organe central de la circulation. Toujours est-il que le cœur est déjà arrêté en général à l'instant même où l'un des accès de strychnisme se termine par la mort. En faisant intervenir l'arrêt du cœur comme une des causes principales de la mort, on s'explique pourquoi l'animal meurt souvent après une crise qui n'a pas duré une minute, c'est-à-

dire au bout d'un temps insuffisant pour produire une asphyxie mortelle. On sait, en effet, que, même en liant la trachée sur un bouchon de liège ou de bois introduit dans ce canal, l'asphyxie ainsi produite ne détermine la mort, chez un chien adulte, que deux minutes ou deux minutes et demie après l'occlusion des voies aériennes.

Quoi qu'il en soit, il y a évidemment, chez les mammifères, tendance à l'asphyxie pendant les grandes crises qui éclatent au début de l'intoxication strychnique. On voit les yeux, la langue, la partie interne des joues, devenir le siège d'une congestion sombre. La respiration artificielle pratiquée au moyen de la trachéotomie et d'un appareil approprié ne parvient pas toujours à aider l'animal à traverser sain et sauf les premières crises convulsives. Je vous rappelle encore le chien mis en expérience dans une de nos dernières séances de démonstration.

Chez ce chien, on avait injecté devant vous, quelques jours auparavant, deux milligrammes et demi de chlorhydrate de strychnine dans le tissu cellulaire sous-cutané de la cuisse. Je comptais bien que cet animal serait pris d'attaques de strychnisme pendant la leçon et que vous pourriez fixer à jamais dans votre mémoire, pour les avoir vus, les principaux traits de cette intoxication. La dose injectée avait produit bien souvent, chez d'autres chiens à peu près de la même taille, des crises tétaniques extrêmement violentes. Contrairement à mon attente, et probablement à cause de la vigueur de l'animal, il n'y eut chez lui aucune attaque de convulsions tétaniques. Tout se borna aux phénomènes précurseurs de ces convulsions, à ceux qui indiquent un certain degré d'exaltation anormale des centres nerveux

et une sorte de crainte instinctive d'accidents imminents. L'animal s'est d'abord tenu debout, un peu frissonnant; son regard était anxieux; sa respiration était accélérée; ses membres étaient écartés, comme pour élargir la base de sustentation. Si l'on frappait du pied le parquet de l'amphithéâtre, même à une certaine distance du chien, il sursautait brusquement sur ses quatre membres. Au bout de quelques minutes, il s'accroupissait à terre sur le ventre; pendant plus d'un quart d'heure, l'ébranlement du parquet déterminait un mouvement soudain dans tout le corps. Mais, en définitive, il n'y a eu aucune attaque convulsive complète, ni pendant la leçon, ni à la suite, lorsque l'animal a été reconduit au laboratoire.

Or, ce même chien, dans notre dernière séance d'expérimentation, a reçu sous la peau trois milligrammes et demi de chlorhydrate de strychnine en solution aqueuse. La respiration artificielle a été pratiquée dès les premiers indices de l'intoxication. Malgré l'insufflation pulmonaire, établie d'une façon méthodique, une grande crise convulsive s'est déclarée, bientôt suivie d'une autre, terminée par la mort. Je ne vous cite pas ce fait comme contraire à ce qu'ont dit M. Leube, M. Rosenthal et autres expérimentateurs de l'influence de l'*apnée* sur les convulsions strychniques, parce que la respiration n'a pas été pratiquée de façon à produire cet état particulier de suspension du besoin de respirer. Je ne le cite pas non plus comme prouvant d'une façon absolue l'inefficacité de la respiration artificielle ordinaire dans les cas d'intoxication strychnique. Seulement il vous montre, comme je vous le disais, qu'on ne peut pas beaucoup compter sur ce moyen, et cela d'autant moins que, chez l'homme, on

ne pourrait que difficilement mettre en usage les insufflations pulmonaires et qu'on serait obligé de se borner à exécuter des manœuvres de respiration artificielle, soit à l'aide de pressions exercées sur le thorax d'une façon rythmique, soit par toute autre méthode [1].

Les mammifères qui résistent aux crises du strychnisme ne sont pas nécessairement hors de péril. Ils peuvent mourir quelques heures après que les phénomènes convulsifs du strychnisme ont cessé. C'est surtout lorsque les animaux ont eu de nombreux accès de convulsions strychniques qu'ils sont exposés à mourir ainsi. Ils reprennent peu à peu la liberté de leurs mouvements à la suite de ces convulsions; la respiration redevient régulière; il ne paraît plus y avoir d'exaltation du pouvoir réflexe de la moelle épinière; mais les animaux sont manifestement affaiblis; ils n'ont presque aucune tendance à marcher et restent en général couchés sur le ventre. Plus tard, au bout de quelques heures, ils sont dans un état de profond affaissement, qui augmente progressivement et se termine par la mort.

Il semble, d'après cette description, que la mort doive être attribuée au surmenage musculaire subi par les animaux. En réalité, il n'en est rien; ou du moins ce

1. Chez les animaux strychnisés, des mouvements respiratoires peuvent avoir encore lieu après la section transversale de la moelle épinière, en arrière du bulbe rachidien. C'est, du moins, ce qui a été constaté et publié par M. P. Rokitansky. Ses expériences ont été faites sur des lapins auxquels on a fait absorber de la strychnine, après section de la moelle dans la région cervicale. Il y aurait donc, d'après cet expérimentateur, des centres excito-respiratoires dans la moelle épinière, comme il y existe des centres vaso-moteurs et, d'après M. W. Schlesinger, des centres pour les contractions de l'utérus *.

* P. Rokitansky. *Untersuchungen über die Athemnervencentra.* Centralblatt f. d. med. Wissensch., 1874, p. 245.

n'est pas aux altérations musculaires déterminées par les contractions violentes prolongées et répétées, quelquefois subintrantes, que provoque le strychnisme, et aux modifications consécutives du sang, qu'il faut attribuer la mort dans ces cas. On voit, effectivement, des chiens qui ont subi une injection d'une dose un peu supérieure à la dose strictement mortelle, pendant qu'ils étaient profondément chloralisés (par injection intra-veineuse), mourir aussi quelques heures après que les effets de la chloralisation se sont dissipés, et sans avoir présenté le moindre spasme convulsif des muscles de la vie de relation, soit pendant le sommeil chloralique, soit après le réveil.

Il paraît assez vraisemblable que la strychnine, à une certaine dose, produit dans les centres nerveux des modifications histologiques, qui peuvent être assez graves pour détruire la vie de l'animal empoisonné. Que sont, ou que peuvent être ces altérations histologiques? La réponse à cette question est, pour le moins, difficile.

En tout cas, nous pouvons d'abord déblayer le terrain d'une assertion émise d'abord par M. Jacubowitsch, reprise et plus ou moins modifiée par M. Roudanowsky. D'après ces anatomistes, qui se sont livrés d'une façon spéciale à l'étude histologique du système nerveux, la strychnine et d'autres substances convulsivantes, soit par elles-mêmes, soit par suite de l'excitation réflexe violente des centres nerveux doués de réflectivité, détermineraient dans les éléments anatomiques de ces centres des désordres faciles à constater et incompatibles à la vie : ce seraient ces désordres qui auraient même la mort pour conséquence dans le cas où elle a lieu pendant la période convulsive de l'intoxication. Les prolongements polaires

des cellules nerveuses seraient rompus en certains points ; ailleurs, ou dans les mêmes points, il y aurait éclatement du noyau de certaines cellules ou de ces cellules elles-mêmes, etc.

J'ai réfuté ces assertions immédiatement après qu'elles ont été émises, en m'appuyant sur deux sortes d'arguments. J'ai cherché d'abord à constater les faits énoncés par ces auteurs, en suivant les méthodes qu'ils avaient eux-mêmes employées, et je n'ai trouvé aucune des altérations histologiques mentionnées. Différents autres investigateurs ont fait la même recherche, sans plus de succès. D'autre part, il est impossible d'admettre la production de ces prétendues altérations histologiques, chez les mammifères, comme une conséquence nécessaire de l'intoxication strychnique à haute dose, et de prétendre qu'elles n'ont pas lieu chez les batraciens, chez la grenouille par exemple. Chez la grenouille, les convulsions sont tout aussi violentes que chez les mammifères. A la période convulsive succède une période de résolution musculaire générale ou de mort apparente : ce serait la mort réelle, comme chez les mammifères, si la grenouille n'était pas pourvue d'une respiration cutanée assez active, et si le cœur (myocarde et appareil nerveux cardiaque) n'opposait pas une résistance plus grande à l'influence directe ou indirecte de la strychnine. Par conséquent, on peut affirmer, je crois, que si les lésions histologiques, telles que les ont décrites MM. Jacubowitsch et Roudanowsky, existaient dans les centres nerveux (bulbe rachidien et moelle épinière surtout), chez les mammifères tués par la strychnine, elles devraient se produire aussi chez les grenouilles mises en état de mort

apparente par ce même poison. Mais de telles lésions seraient évidemment irrémédiables, ou, tout au moins, demanderaient un temps très long pour disparaître; car il faudrait vraisemblablement que les éléments anatomiques si profondément lésés se résorbassent et qu'ils fussent remplacés par d'autres éléments semblables produits par régénération. Comment pourrait-on expliquer, s'il en était ainsi, ce fait sur lequel j'ai appelé votre attention, à savoir que, dès le soir même, ou le lendemain ou le surlendemain du jour où la strychnine a déterminé chez une grenouille l'état de mort apparente, l'animal sort de cette léthargie et entre peu à peu dans une nouvelle période convulsive tout aussi violente que la première et beaucoup plus durable, car les spasmes convulsifs ne cessent quelquefois qu'au bout de deux, trois, quatre semaines, après que leur intensité a diminué progressivement; et il y a, en définitive, retour à l'état normal le plus complet. Je dis qu'une pareille marche des accidents strychniques élimine absolument l'idée d'une altération histologique considérable des centres nerveux, altération qui suspendrait le fonctionnement, même morbide, de ces centres pendant un temps très long, surtout lorsqu'il s'agit des grenouilles, animaux chez lesquels la régénération des différents tissus, de celui des nerfs entre autres, est si longue à s'effectuer[1].

Nous pouvons donc considérer l'assertion de MM. Jacubowitsch et Roudanowsky comme inexacte. Et cepen-

1. Ces expériences donnent les résultats que je viens d'indiquer dans toutes les saisons, mais d'une façon bien plus certaine en hiver qu'en été; or la régénération d'un nerf séparé des centres nerveux peut, pendant l'hiver, ne s'accomplir qu'au bout de quatre ou cinq mois, et il est permis de supposer que le travail de régénération serait tout aussi lent dans les centres nerveux pendant cette saison.

dant je vous répète que, très vraisemblablement, certains éléments des parties des centres nerveux douées de réflectivité subissent, sous l'influence de doses un peu élevées de strychnine, une modification intime, pouvant contribuer, jusqu'à un certain point, à expliquer la mort qui se produit chez les mammifères, quelques heures après la cessation des crises convulsives. Cette modification est-elle un changement histo-chimique? Est-elle d'une autre nature? C'est ce qu'il est impossible de décider avec les moyens dont nous disposons à l'heure actuelle. Quant à ce qui concerne les grenouilles, une modification du même genre s'effectue bien certainement : mais ce n'est point elle qui détermine l'état de mort apparente; le principal rôle appartient, comme nous l'avons dit ailleurs, à l'action de la strychnine sur les points de connexion entre les faisceaux musculaires primitifs et les fibres nerveuses motrices.

On a pensé que l'élévation considérable de chaleur qui a lieu pendant la période convulsive de l'intoxication strychnique, lorsque cette période dure un certain temps, pouvait, par suite des modifications qu'elle peut déterminer dans la crase des humeurs et dans la constitution histo-chimique des tissus, créer des conditions morbides incompatibles avec l'exercice des fonctions vitales. Ces conditions atteindraient le degré où elles entraînent la mort, soit avant que les convulsions aient cessé, soit un certain temps, variable, après la cessation de ces attaques et le rétablissement plus ou moins complet des fonctions normales.

On sait, en effet, d'après les données expérimentales communément admises jusqu'à présent, que des alté-

rations graves des humeurs et des solides peuvent se produire dans le corps des mammifères, lorsque la température s'élève au-dessus de 42° centigrades, et l'on admet qu'elles ont lieu certainement, si cette température atteint 43°, 44° et surtout 45°, et si elle se maintient pendant quelques heures à ce degré. Ces altérations ont été étudiées surtout dans les muscles; mais nul doute qu'elles ne prennent naissance aussi dans les autres tissus, comme aussi dans le sang, la lymphe, etc. Des médecins se sont crus autorisés, vous ne l'ignorez pas, à faire entrer l'élévation de la température du corps en ligne de compte, et même au premier rang, parmi les causes de la mort qui termine plus ou moins brusquement certaines maladies ou certains états morbides dans lesquels on observe une hyperthermie progressive : les fièvres éruptives, par exemple; le tétanos; certains cas de lésions de la moelle épinière, etc. Je ne discuterai pas ici cette manière de voir, ni les données physiologiques que je viens de vous rappeler et sur lesquelles elle s'appuie; je me contente de vous dire qu'elles peuvent être considérées comme acceptables d'une façon générale. Toutefois, je dois vous rappeler qu'un fait publié cette année-ci, en Angleterre, serait de nature, s'il avait été mis complètement hors de doute, à modifier singulièrement nos idées sur l'influence pernicieuse des températures que nous regardions jusqu'ici comme excessives (44°, 45° C.). Il s'agit d'un cas de traumatisme de la région vertébrale, observé et publié par M. Pridgin Teale. La *Gazette hebdomadaire* a consacré deux articles à l'examen de la valeur de ce fait (19 mars 1875 et 9 avril 1875). Chez une femme qui avait fait une chute violente

de cheval, le 5 septembre 1874, on avait constaté une contusion de la colonne vertébrale et des fractures de côtes. La température ne fut étudiée avec régularité qu'à dater du 7 novembre. On trouva ce jour-là 44° C. La température s'éleva les 11, 12, 13 novembre à 44°,4, 45° et 45°,4. Le 14 novembre, la température dépassait (dans les aisselles et entre les cuisses) 51° centigrades ! ! ! Le pouls ne battait que 120 fois par minute. La température, prise dans le rectum le 10 décembre, s'élevait à 44°; le 12 décembre, elle oscillait entre 43°,4 et 45°,4.

C'est là un fait tellement extraordinaire qu'il ne pourra prendre place dans la science que lorsque d'autres cas du même genre auront été observés. Jusque-là, nous sommes autorisés, je crois, à nous en tenir aux notions qui paraissent expérimentalement prouvées et à attribuer une influence pernicieuse aux températures intérieures de 43°, 44° et 45°.

Or, la température, prise dans le rectum, chez un chien strychnisé, lorsque la dose de poison absorbée n'a pas été suffisante pour produire la mort dès les premières crises spasmodiques, peut s'élever, si la période convulsive se prolonge, de 39° C., degré initial et normal, à 44° C. en une heure et demie; la température peut même s'élever plus haut encore, de quelques dixièmes de degré [1]. On conçoit donc comment des physiologistes et

1. L'élévation de la température rectale, sous l'influence des convulsions strychniques, chez un mammifère couché sur le dos et attaché par les membres, comme l'étaient les chiens sur lesquels j'ai fait mes expériences, ne représente peut-être pas exactement l'augmentation de la chaleur due à ces convulsions, car cette attitude des animaux est une cause d'abaissement thermique. Chez un chien intact, ainsi attaché, la température rectale peut baisser de 2° C. en une heure et demie ; chez d'autres animaux, chez des rongeurs par exemple (lapins, cobayes), elle peut baisser en quelques heures de 18° C., c'est-à-dire descendre de 39° à 21° C.

des médecins ont pu penser que les conditions morbides créées par l'hyperthermie, conditions dont je parlais tout à l'heure, se réalisent, dans certains cas, chez les animaux empoisonnés par la strychnine, et préparent progressivement pour ainsi dire une mort plus ou moins rapide.

Les causes de l'augmentation de la chaleur interne chez les animaux soumis à l'intoxication strychnique, et chez lesquels la période convulsive dure une ou deux heures, consistent surtout dans les contractions musculaires violentes qui se reproduisent d'une façon presque incessante. A un moment même, les crises deviennent subintrantes, et par conséquent les spasmes musculaires ne cessent réellement pas, ils ne font que s'affaiblir un peu quelques instants avant qu'une nouvelle crise éclate.

Certes, vous n'ignorez pas que toute contraction d'un muscle s'accompagne d'une production de chaleur. Vous connaissez les expériences déjà anciennes de Becquerel, de Breschet, expériences tant de fois confirmées depuis. Ces observateurs avaient constaté que la température de l'intérieur d'un muscle, prise à l'aide d'aiguilles thermo-électriques, s'élève de 1° C. lorsqu'on provoque une contraction soutenue de ce muscle et lorsque la contraction a duré cinq minutes. Quand un grand nombre de muscles se contractent, si leur contraction est continue, il doit donc y avoir une production considérable de chaleur, à une condition cependant que J.-R. Mayer a indiquée dans ces termes : la production thermique, résultat des échanges nutritifs, n'est employée dans la contraction des muscles qu'autant que cette dernière est appliquée à une fonction mécanique réelle (citation de Wunderlich, *De la température dans les maladies*,

traduction française, 1872, p. 111). Mon savant collègue, M. J. Béclard, a démontré l'exactitude de cette proposition, et il est même allé plus loin. Il a établi, par des expériences faites sur l'homme même, « que la quantité de chaleur développée par la contraction est plus grande quand le muscle exerce une contraction statique, c'est-à-dire non accompagnée d'un travail mécanique *utile* » (*Archives générales de médecine*, 1861, I, p. 277). M. Hirn, de Colmar, et divers autres expérimentateurs ont confirmé ces données. Je n'insiste pas davantage, mais j'ai cru devoir vous rappeler ces faits en quelques mots, pour que vous puissiez bien vous rendre compte du mécanisme principal de la production exagérée de chaleur chez les mammifères strychnisés. Vous avez vu la forme des accès convulsifs du strychnisme ; il y a une analogie considérable, sous ce rapport, entre ces accès et ceux qui ont lieu dans le tétanos généralisé. Dans l'un comme dans l'autre cas, il s'agit de contractions extrêmement violentes, toniques. Dans le tétanos comme dans le strychnisme, les contractions ne produisent, en somme, aucun travail mécanique utile. La chaleur qui est engendrée en même temps que s'opère la contraction des muscles ne disparaît donc pas, mais elle s'accumule, au contraire, dans le corps. La déperdition de calorique augmente bien, il est vrai, pendant les accès de tétanos ou de strychnisme ; les vaisseaux cutanés se dilatent à un certain moment ; les glandes sudoripares sécrètent avec plus d'activité ; mais cette augmentation des pertes de calorique est bien loin de compenser l'accroissement de la production de chaleur, résultant des contractions exagérées et presque incessantes des muscles.

On s'explique ainsi comment le thermomètre, placé dans le rectum d'un malade atteint de tétanos, peut marquer 43°, 44°, jusqu'à 44°,75 C. (température observée dans un cas de tétanos cité par M. Wunderlich), et comment, dans le rectum d'un chien en proie aux convulsions du strychnisme, on peut trouver, au lieu de 39° C. (température normale), 44° C., ainsi que je le disais il n'y a qu'un instant [1].

Il est d'ailleurs facile de démontrer que l'élévation de la température, chez l'homme tétanisé et chez un mammifère strychnisé, doit tenir aux contractions musculaires spasmodiques qui ont lieu dans ces états morbides. On peut, en effet, provoquer une élévation de chaleur tout aussi considérable et presque aussi rapide chez les mammifères en les soumettant à une faradisation faite de telle sorte que l'ensemble des muscles entre en contraction tonique, trépidante, comme dans le strychnisme. Ainsi M. Leyden, dans des expériences faites avec M. Kühne sur des chiens, déterminait chez ces animaux des contractions musculaires généralisées et presque ininterrompues, en plaçant une des électrodes d'un appareil à courants induits, saccadés, sous la peau de la région de la nuque, et l'autre sous la peau de la région lombaire. Il a vu, dans un cas, sous l'influence des contractions ainsi provoquées dans tous les muscles du corps, la température rectale s'élever de 39°,6 C., température initiale, à 44°,8 C. en quelques heures (elle s'était élevée à 43°,6 en une heure et dix minutes). L'animal était alors abso-

1. Chez le chien, auquel je fais allusion ici, la peau était brûlante, et elle était en même temps couverte d'une moiteur très appréciable à la main ; les poils étaient humides.

lument épuisé ; il ne pouvait plus se tenir debout ; sa respiration était haletante : l'état devint progressivement de plus en plus grave, et la mort eut lieu pendant la nuit qui suivit le jour de l'expérience. MM. Billroth et Fick, cités par M. Wunderlich, ont obtenu des effets semblables dans des expériences du même genre [1].

Il est intéressant de rapprocher de ces sortes de faits certaines expériences d'empoisonnement à l'aide de la strychnine, expériences dans lesquelles on voit des mammifères reprendre peu à peu la liberté de leurs mouvements, après avoir traversé une période de strychnisme convulsif d'une durée de plus d'une heure. Ces animaux, chez lesquels la température rectale s'est élevée, pendant la période convulsive, de quatre ou cinq degrés, meurent, le plus souvent, quelques heures après la cessation des convulsions, bien que leur température rectale se soit alors rapidement abaissée jusqu'au degré normal. J'ai cité un fait de ce genre dans mes *Leçons sur l'appareil vaso-moteur*, t. II, p. 675 et suiv.

S'il restait des doutes sur la cause principale de l'élévation de la température dans l'intoxication strychnique, ces doutes seraient dissipés par l'observation des effets de la strychnine chez des animaux curarisés ou chloralisés. Si l'on injecte trois, cinq, dix milligrammes de strychnine, ou même une quantité un peu plus grande, dans le tissu cellulaire d'un chien préalablement curarisé et soumis à

1. M. Ch. Richet a publié, dans ces derniers temps, des faits du même genre, et il a cherché à montrer que, le plus souvent, la mort est due, dans ce cas, à l'élévation thermique considérable, déterminée par les contractions musculaires. Il a constaté que la mort peut être empêchée, si l'on soumet à un refroidissement artificiel suffisant les animaux pendant qu'on les faradise. Il a résumé ses recherches dans la communication qu'il a faite à l'Académie de médecine, le 23 août 1881, sous ce titre : *Des causes de la mort dans le tétanos électrique*.

la respiration artificielle, aucune convulsion ne se manifestera dans les muscles de la vie animale : aussi la température intérieure ne s'élèvera-t-elle pas. Bien au contraire, comme l'a constaté M. Muron, la température du sang de la carotide, dans ces conditions, baisse d'un degré au moins, à un certain moment, pour revenir ensuite assez rapidement au degré que l'on avait constaté avant d'injecter la strychnine. Il est probable que cet abaissement passager de température, ainsi que je l'ai dit dans mes *Leçons sur l'appareil vaso-moteur*, est dû à la contraction de la plupart des artères périphériques qui a lieu, par action réflexe, sous l'influence de l'intoxication strychnique et qui détermine la rentrée brusque d'une grande quantité de sang refroidi dans la circulation (t. II, p. 684, note 2).

L'observation des effets de la strychnine chez des animaux chloralisés est, pour le moins, aussi probante. Si l'on surveille attentivement un chien chez lequel on a fait une injection hypodermique d'une dose mortelle de chlorhydrate de strychnine, et si, tout étant bien préparé d'avance, l'on pratique, dès le début de la première attaque de strychnisme convulsif, une injection intra-veineuse de chloral hydraté, on voit les convulsions s'affaiblir, puis cesser tout à fait lorsque la dose d'hydrate de chloral injectée dans la veine, vers le cœur, est suffisante. Après une injection de trois, quatre ou cinq grammes d'hydrate de chloral [1], suivant la taille et la vigueur de l'animal, une résolution musculaire générale se produit; la respiration spontanée persiste cependant : la réflectivité

1. La solution aqueuse de chloral hydraté que nous employons pour les injections intra-veineuses est titrée à 1 de chloral hydraté pour 4 d'eau.

bulbo-médullaire est assez affaiblie pour que les convulsions du strychnisme ne puissent plus avoir lieu. L'animal, une fois qu'il est profondément engourdi par le chloral, peut rester dans cet état pendant deux ou trois heures ; et, en tout cas, il est facile de prolonger la durée de l'engourdissement, en injectant de nouvelles quantités de chloral, lorsqu'il y a tendance au retour des mouvements des diverses parties du corps. On supprime donc ainsi les convulsions du strychnisme, et c'est là ce qui nous intéresse en ce moment. Or, on voit la température intérieure des mammifères soumis à l'influence de fortes doses de strychnine et plongés dans le sommeil chloralique, s'abaisser progressivement, comme si leur sang n'était pas chargé des principes toxiques de ce poison convulsivant. Chez un chien, j'ai vu, dans ces conditions, au bout de trois ou quatre heures, la température rectale s'abaisser de 39° C., degré constaté avant l'expérience, jusqu'à 27° C. : l'abaissement de la température intérieure avait donc été de 12 degrés centigrades.

Les causes principales de l'élévation de la température intérieure chez les animaux strychnisés sont donc bien évidemment la violence, la tenue prolongée et la généralisation des contractions spasmodiques provoquées par mécanisme réflexe dans les muscles de la vie animale. Mais peut-on attribuer exclusivement à cette élévation de température, si considérable dans certains cas, la mort qui a lieu un certain nombre d'heures après la disparition des accès de strychnisme, lorsque la période convulsive a une longue durée ? Quoique cette manière de voir, ainsi que je vous l'ai dit, ait été adoptée par des auteurs recommandables, je ne pense pas cependant qu'elle puisse être

admise. Je n'ignore pas que l'hyperthermie observée chez des mammifères, dans de telles conditions, peut bien produire de graves altérations des humeurs et des solides ; mais il est incontestable que ces altérations ne sont pas la seule cause ni même la cause principale de la mort qu'on observe quelques heures après que les accidents convulsifs du strychnisme ont cessé et que la température des parties profondes de l'animal est revenue au degré normal. On voit, en effet, des chiens chez lesquels on a fait une injection hypodermique d'une dose de strychnine dépassant d'un ou deux milligrammes la dose strictement mortelle, et chez lesquels les convulsions ont été empêchées par l'injection intra-veineuse d'une quantité suffisante d'hydrate de chloral, succomber quelques heures après que les effets du chloral se sont dissipés, bien que ces animaux aient paru tout d'abord tendre à recouvrer les caractères de l'état normal. Or, je vous rappelle que, pendant la durée de la chloralisation, la température intérieure de ces animaux strychnisés non seulement ne s'élève pas, mais encore subit un abaissement considérable. Lorsque le sommeil chloralique cesse, la température rectale remonte en général rapidement, en une demi-heure ou une heure, vers le degré normal; puis, quand la mort doit avoir lieu au bout de quelques heures, elle s'abaisse de nouveau progressivement, au fur et à mesure que l'animal s'affaiblit.

Ce n'est donc pas uniquement à l'élévation de la température intérieure qu'il faut attribuer la mort des mammifères, qui succombent au bout d'un temps variable après avoir traversé une période convulsive d'une longue durée et d'une grande violence : l'hyperthermie centrale ne

joue même là, bien certainement, qu'un rôle secondaire et tout au plus adjuvant.

L'étude de l'hyperthermogenèse qui a lieu chez les mammifères empoisonnés par la strychnine, lorsque la période convulsive dure pendant un temps assez long, une ou deux heures par exemple, offre un intérêt évident au point de vue de la pathologie.

Les arguments qui nous ont servi à établir que l'élévation de la température intérieure, pendant la période des convulsions du strychnisme, est due à ces convulsions mêmes, c'est-à-dire aux accès sans cesse répétés de contractions musculaires violentes et toniques, ces arguments, dis-je, ont encore toute leur valeur démonstrative, lorsqu'il s'agit de rechercher la cause de l'augmentation de la chaleur interne chez l'homme atteint de tétanos. C'est bien par le même mécanisme que se produit l'élévation de la température intérieure soit dans le strychnisme convulsif, soit dans le tétanos généralisé. J'ajoute que si nous avons pu prouver que l'élévation considérable de température (de 5 degrés centigrades), qui peut avoir lieu à l'intérieur du corps des animaux strychnisés, n'est pas la principale cause de la mort plus ou moins rapide dans ces conditions, cette démonstration doit nous empêcher d'admettre sans de grandes réserves l'opinion des pathologistes qui attribuent une très grande influence, ou même le rôle prédominant, à cette élévation de la température, dans le mécanisme de la mort des tétaniques chez lesquels on a constaté une température rectale excessive (44°, 44°,75 C.). Il convient pourtant de remarquer que ces températures excessives sont plus élevées relativement que celles qu'on observe chez les chiens, parce que

la température rectale, chez l'homme sain, est, d'un degré et demi au moins, inférieure à celle des chiens.

Les considérations que nous avons exposées nous permettent de comprendre facilement aussi pourquoi, dans l'épilepsie convulsive, la température des parties profondes du corps peut s'élever jusqu'à un degré notablement supérieur au degré normal. Les convulsions de l'épilepsie sont en effet toniques, et elles peuvent être très violentes : les muscles, en se contractant d'une façon spasmodique, n'effectuent évidemment aucun travail mécanique utile, et même le travail mécanique qu'elles accomplissent est presque nul, puisque tout se borne à fixer dans une situation, toujours la même, les segments des membres et les divers os articulés entre eux. Il en est tout autrement dans l'hystérie convulsive. Les convulsions de l'hystérie, au lieu d'être toniques, concentriques, comme celles de l'épilepsie, sont en général cloniques, excentriques. Les divers segments des membres sont agités par de grands mouvements ; le tronc participe fréquemment aux convulsions ; il se meut dans des sens divers, ou bien il se soulève brusquement, en se courbant le plus souvent en arrière, puis retombe après quelques instants dans le repos pour se courber encore dans une sorte de mouvement de projection du bassin. Il n'y a certainement aucun travail mécanique *utile*, résultant de ces divers mouvements convulsifs ; mais cependant les déplacements brusques des segments des membres les uns sur les autres, les mouvements du tronc peuvent être considérés comme constituant en réalité un travail mécanique qui ne peut s'effectuer qu'à la condition de la transformation, et par suite de l'annihilation de la plus grande

partie de la chaleur produite au moment des contractions musculaires des membres, du tronc, etc. C'est ainsi que l'on peut s'expliquer comment les attaques les plus violentes d'hystérie convulsive ne s'accompagnent jamais, ou presque jamais, d'une élévation considérable de la température intérieure.

Dans la forme convulsive de l'urémie, d'après les observations de M. Bourneville, on ne constate pas d'élévation de la température intérieure du corps. Bien que les recherches de M. Bourneville paraissent concluantes, les propositions formulées par l'auteur ne pourront, je crois, être admises comme incontestables, que lorsqu'un plus grand nombre de faits auront été recueillis dans les conditions les plus variées de l'urémie convulsive. On ne doit tenir compte que des faits de ce genre dans lesquels les convulsions épileptiformes offrent une certaine violence : les convulsions faibles ne peuvent donner lieu qu'à une élévation insignifiante de température. D'autre part, il convient de noter que l'intoxication urémique produit un abaissement souvent assez marqué de la température intérieure du corps : pour qu'une observation ait de la valeur, il est donc nécessaire que la température axillaire ou rectale ait été prise avant le début de l'attaque convulsive, car on conçoit qu'une température inférieure à la température normale pourrait indiquer cependant une suractivité de la thermogenèse, si elle était supérieure à celle qu'offrait le malade quelques moments avant le début de l'attaque.

Il ne paraît guère possible qu'une attaque d'éclampsie urémique puisse faire baisser la température centrale du corps, si ce n'est d'une façon très passagère, et dans les

cas seulement où il y aurait, en même temps que de très faibles convulsions des muscles de la vie animale, un spasme énergique de toutes les artères munies d'une tunique contractile. Dans ces cas, en effet, il y aurait rentrée rapide du sang refroidi des capillaires dans les veines et, par leur intermédiaire, dans les poumons et le cœur : d'où refroidissement temporaire de la masse du sang.

Envisagées en elles-mêmes, — il convient d'insister de nouveau sur ce point — les convulsions concentriques et toniques de l'éclampsie urémique déterminent nécessairement une production exagérée de chaleur, comme celles de l'épilepsie. Lorsque cette suractivité de la thermogenèse ne se traduit pas par une élévation du degré de la température rectale, la cause doit en être cherchée soit dans la faiblesse des spasmes musculaires, coïncidant ou non avec une forte contraction des vaisseaux périphériques, soit dans l'influence réfrigérante exercée par l'intoxication urémique.

J'ai hâte, après cette longue digression, de revenir à l'étude de l'action physiologique de la strychnine. Nous avons vu que l'élévation considérable de la température centrale, observée, chez les mammifères strychnisés, dans le cours de la période convulsive, lorsque cette période est d'une longue durée, ne peut pas être considérée comme la cause principale de la mort qui a lieu quelques heures après la cessation des convulsions. Quelle peut donc être la cause véritable de la mort?

On a pensé que les contractions violentes qui se produisent dans tous les muscles du corps pouvaient dé-

terminer secondairement des altérations du sang, ayant pour conséquence une mort plus ou moins rapide. On sait, en effet, que toute contraction est liée à une modification chimique du muscle mis en activité. Les expériences de M. du Bois-Reymond et celles de M. Helmholtz ont prouvé que le muscle, à la suite de contractions tétaniques prolongées, devient acide, et que la quantité des substances solubles dans l'alcool (produits de désassimilation) y est plus abondante que dans l'état normal. Ces substances sont entraînées dans le sang, et elles doivent en modifier plus ou moins profondément la crase normale. On pourrait ajouter que, d'après les recherches de M. Otto Funke et d'autres expérimentateurs, des changements chimiques, plus ou moins analogues, se produisent dans les nerfs et les centres nerveux, et qu'ils doivent avoir une influence du même genre sur la composition du sang.

Il est facile de prouver que ces modifications du sang ne peuvent pas non plus jouer un rôle bien important dans le mécanisme de la mort qui a lieu chez les mammifères strychnisés, quelques heures après une longue et violente période convulsive ; j'invoquerai ici encore l'argument qui m'a servi lorsque je discutais l'influence de l'élévation de la température interne, dans ces mêmes conditions : je veux parler de ce qu'on observe chez les mammiféres soumis à la chloralisation (par injection intra-veineuse), après qu'on leur a injecté sous la peau une dose mortelle de chlorhydrate de strychnine. Je vous ai dit que ces animaux n'offrent pas la moindre convulsion des muscles de la vie animale, ni pendant le sommeil chloralique, ni après le réveil, lorsque le sommeil a

duré assez longtemps : cependant, bien qu'ils aient pu se relever et marcher, quand les effets de l'hydrate de chloral ont été tout à fait dissipés, ils meurent, le plus souvent, de la même façon que ceux qui ont été simplement strychnisés et qui, après avoir été en proie à des convulsions violentes et subintrantes pendant plus d'une heure, ont pu aussi se relever, marcher et ont paru d'abord récupérer en partie les caractères de l'état normal. Les modifications chimiques des muscles, des nerfs et du sang, qui prennent naissance sous l'influence des convulsions strychniques, ne peuvent donc pas être la cause véritable de la mort dans les conditions qui nous occupent.

La mort peut être attribuée en partie aux lésions viscérales diverses, plus ou moins graves, que l'on constate chez les mammifères morts dans les conditions susdites, soit qu'ils aient été simplement strychnisés, soit qu'ils aient été, avant ou après l'injection hypodermique d'une forte dose toxique de strychnine, complètement engourdis par des injections intra-veineuses de solution aqueuse de chloral hydraté. On trouve chez ces animaux une congestion souvent très vive de toute l'étendue de la membrane muqueuse gastro-intestinale, parfois même des ecchymoses sous cette membrane muqueuse ; et l'on a observé dans certains cas des selles sanguinolentes pendant les quelques heures que la vie a duré à la suite de la période convulsive lorsqu'il y a eu strychnisation simple, ou après la cessation du sommeil chloralique lorsqu'il y a eu intoxication strychnique et chloralisation. Il y a, d'ordinaire, des ecchymoses sous-pleurales, sous-péricardiques et sous-endocardiques, des noyaux d'apo-

plexie pulmonaire; on constate en même temps, et assez fréquemment, des sortes d'infarctus spléniques; en outre, il y a constamment une vive congestion des reins, des centres nerveux et de leurs membranes. Ces diverses lésions prouvent que les différents organes dans lesquels on les constate ont présenté des troubles circulatoires et probablement des perturbations fonctionnelles très considérables, et ces désordres, sans doute, n'ont pas été sans influence sur la terminaison mortelle.

Il faut probablement, parmi ces modifications, donner la première place à celles des centres nerveux. Ce ne sont pas, sans doute, ces lésions relativement grossières qu'avaient décrites M. Jacubowitsch et M. Roudanowsky : on peut se les représenter comme des altérations moléculaires, très délicates, de la substance grise surtout, non reconnaissables par les moyens d'investigation dont nous disposons pour le moment, et l'on peut supposer que, chez les mammifères, ces altérations évoluent encore après la cessation de l'intoxication strychnique, de façon à déterminer la mort dans un délai plus ou moins court. C'est de cette manière seulement que l'on peut, ce semble, expliquer la mort qui survient quelques heures après la cessation du sommeil chloralique, chez un chien strychnisé par une injection de 4 à 5 milligrammes de chlorhydrate de strychnine, bien qu'il n'y ait pas eu de convulsions ni pendant ni après ce sommeil, et bien que la température intérieure, au lieu de s'élever, se soit abaissée considérablement pendant que l'animal était sous l'influence de l'hydrate de chloral.

Je vous ai dit à plusieurs reprises, et je viens de vous

répéter que la chloralisation, par injection intra-veineuse, n'empêche pas la strychnine de déterminer la mort chez les mammifères, lorsque la dose de strychnine injectée dans le tissu cellulaire dépasse notablement la dose strictement mortelle, et nous avons vu comment cette terminaison a lieu dans ce cas. Mais il ne faudrait pas conclure de là que la chloralisation est absolument inutile contre l'intoxication par la strychnine : ce serait là une fâcheuse erreur. On se tromperait tout autant, en refusant toute utilité à la curarisation.

Lorsque la dose de strychnine, absorbée par un mammifère, ne dépasse pas beaucoup la dose mortelle, la curarisation suivie de la respiration artificielle peut empêcher les crises convulsives du strychnisme et s'opposer à l'élévation de température qui résulte de ces crises. Dans ces conditions, on le conçoit, la mort par asphyxie, qui se produit souvent dès les premières crises convulsives chez les animaux simplement strychnisés, ne peut plus avoir lieu. L'état de curarisation ralentissant l'absorption, il est possible aussi que les altérations de la substance grise des centres nerveux, déterminées par la strychnine, soient moins prononcées, quand les animaux sont mis dans cet état ; car il doit y avoir une certaine relation entre la rapidité de l'absorption et la gravité de ces lésions. Mais il n'est pas besoin d'insister pour faire ressortir le danger d'un pareil moyen de traitement. La curarisation, si l'on veut qu'elle soit le plus efficace possible, doit être poussée jusqu'au point où les mouvements des muscles de la vie animale sont abolis et où la respiration cesse. Pour peu que la quantité de curare absorbée soit un peu trop considérable, les animaux

peuvent mourir malgré la respiration artificielle ; si la dose n'est pas fatalement mortelle, elle peut être assez forte encore pour que la curarisation ne se dissipe qu'au bout de plusieurs heures de respiration artificielle. Enfin, même après que les nerfs auront repris leur action sur les muscles, les animaux ne seront pas nécessairement sauvés ; car ils peuvent mourir quelques heures plus tard, des suites des altérations produites par la strychnine dans la substance grise des centres nerveux. Qui oserait, dans un cas d'intoxication strychnique chez l'homme, employer un pareil moyen, si dangereux par lui-même et si incertain dans ses résultats ? Je ne parle même pas de la difficulté d'établir la respiration artificielle par l'orifice supérieur du larynx et de la nécessité où l'on serait peut-être de faire la trachéotomie pour pratiquer cette respiration : ce sont là des objections secondaires, si on les compare aux précédentes.

L'emploi des anesthésiques est beaucoup moins périlleux que la curarisation aidée de la respiration artificielle, et il peut, dans certains cas, donner de bons résultats. L'inhalation du chloroforme, de l'éther sulfurique et des autres anesthésiques, lorsqu'elle est poussée jusqu'à un certain degré, diminue suffisamment la réflectivité des parties excito-motrices des centres nerveux pour rendre impossibles les convulsions du strychnisme. On peut donc, au moyen de ces anesthésiques, s'ils sont employés à temps, empêcher l'asphyxie qui est le grand danger des premières crises spasmodiques de l'empoisonnement strychnique. On peut encore, en entretenant pendant longtemps un état de profonde anesthésie, s'opposer aux effets pernicieux du surmenage et de l'hyper-

thermie qui résultent de la répétition incessante des accès convulsifs.

Ce n'est pas en agissant sur les nerfs sensitifs que ces anesthésiques exercent une influence puissante sur les convulsions du strychnisme. Si j'avais le temps de discuter la valeur des arguments qui ont été allégués pour attribuer aux anesthésiques une action élective, pour ainsi dire, sur les fibres nerveuses sensitives, je vous ferais voir que ces arguments sont bien loin d'être péremptoires, et je vous amènerais facilement à conclure avec moi que le chloroforme, l'éther sulfurique, etc., n'agissent pas plus sur les fibres nerveuses sensitives que sur les fibres nerveuses motrices. C'est, en somme, sur les centres nerveux, comme l'ont admis Flourens, Longet et tant d'autres physiologistes, que porte leur action primitive, et c'est par cette action qu'ils déterminent les modifications bien connues de la cérébration, de la sensibilité et de la réflectivité [1] auxquelles ils donnent lieu.

L'inhalation prolongée de l'éther sulfurique, du chloroforme, etc., ne peut pas d'ailleurs empêcher la strychnine de produire, dans la substance grise des centres nerveux, les modifications qu'elle y fait naître très vraisemblablement, modifications qui auront la mort pour conséquence plus ou moins prochaine, lorsque l'on aura

1. Tous les moyens qui abolissent momentanément la réflectivité des centres nerveux enchaînent l'action convulsivante de la strychnine. C'est ainsi que, chez la grenouille, on peut faire cesser complètement les convulsions produites par la strychnine, en plongeant l'animal pendant quelques minutes dans l'eau à 37 ou 38° C. — Si l'on n'a point laissé trop longtemps l'animal dans ce liquide, on voit la motilité et la sensibilité reparaître peu à peu, lorsqu'on l'a remis en contact avec l'air, à la température extérieure. Les mouvements renaissent avec un caractère convulsif bien net, et le tétanos strychnique se rétablit dans toute son intensité, lorsque les fonctions des divers organes, et, en particulier, des centres nerveux, ont repris leur vigueur normale.

cru pouvoir cesser l'administration de ces anesthésiques.

Le chloral hydraté agit sur le strychnisme à peu près comme l'éther sulfurique, le chloroforme, etc. Comme le danger est extrêmemeut pressant, dans un cas d'intoxication strychnique, on doit chercher à faire absorber le chloral avec la plus grande rapidité possible. L'absorption par la membrane muqueuse stomacale est trop lente; par la membrane muqueuse rectale, elle serait trop lente aussi. Si l'urgence n'est pas extrême, peut-être pourrait-on essayer les injections hypodermiques. Mais, si l'on soupçonne que la quantité de strychnine ingérée est considérable, l'injection intra-veineuse peut seule effectuer la chloralisation avant l'explosion des attaques convulsives.

J'ai déjà montré à mon cours, l'année dernière, les effets de l'injection intra-veineuse de l'hydrate de chloral sur des chiens qui avaient reçu dans le tissu cellulaire sous-cutané une forte dose toxique de chlorhydrate de strychnine ; mais je ne puis me dispenser de vous rendre aussi témoins d'une expérience si intéressante.

Sur ce chien, qui est de taille moyenne, assez vigoureux, je fais une injection hypodermique de quatre milligrammes de chlorhydrate de strychnine en solution dans une faible quantité d'eau distillée. Nous n'attendrons pas le début de convulsions strychniques. Il me suffit de vous dire que, si nous abandonnions maintenant l'animal, il serait pris de spasmes tétaniques dans quelques minutes et succomberait très probablement par asphyxie dès la première ou la seconde crise convulsive. La veine crurale du côté droit [1] a été préalablement préparée et l'on y a

1. Nous pratiquons maintenant les injections intra-veineuses par la veine

introduit une canule à robinet. On va injecter par cette veine, vers le cœur, avec une grande lenteur, du chloral hydraté en solution aqueuse au cinquième. L'animal se débat un peu pendant l'injection. On vient d'injecter trois grammes de chloral. Vous avez vu l'animal s'affaiblir progressivement, sa tête s'étendre passivement sur le cou. La résolution musculaire est maintenant générale. On peut détacher le chien ; il reste, vous le voyez, dans une immobilité complète, à l'exception cependant du thorax, car la respiration spontanée continue. Les paupières sont rapprochées ; lorsqu'on les écarte, on voit que les cornées sont fortement tournées en bas et en dedans, et que les pupilles sont très étroites. Ce sommeil profond va durer longtemps, plus d'une heure, sans doute, et l'on pourra le prolonger par de nouvelles injections intra-veineuses de chloral. La réflectivité des parties excito-motrices des centres nerveux, si elle n'est pas complètement abolie, est réduite à son minimum : avec une dose un peu plus forte, l'abolition serait complète, ou du moins les régions respiratoires de ces centres conserveraient seules leurs fonctions plus ou moins affaiblies. Une dose plus forte encore abolirait ces fonctions elles-mêmes, la respiration s'arrêterait : la mort serait imminente ; la respiration artificielle et la faradisation violente et répétée du tronc de l'animal pourraient seules ramener les mouvements respiratoires spontanés et ranimer la vie, sur le point de s'éteindre.

Examinez ce chien pendant tout le temps que vous allez l'avoir sous les yeux : vous ne verrez pas se pro-

saphène de façon à faire pénétrer les substances dans les veines, le plus loin possible du cœur, ce qui diminue le péril de la possibilité d'une action directe sur l'organe central de la circulation.

duire le moindre spasme convulsif, et nous pourrons empêcher qu'aucune crise se manifeste, en injectant de nouvelles quantités de chloral hydraté, dès que nous verrons l'immobilité de l'animal devenir moins complète. Après trois ou quatre heures de chloralisation, nous laisserons le chien revenir à lui. A ce moment, la strychnine sera peut-être en partie détruite dans les différents points du corps où l'aura conduite la circulation, et en tout cas, elle sera surtout éliminée dans la vessie. Il n'y aura plus de convulsions, et l'animal ne sera plus exposé qu'à un danger : à celui des modifications que la strychnine peut avoir produites dans la substance grise des centres nerveux.

C'est ainsi que les choses se passent toujours, lorsqu'on fait des injections de choral hydraté dans les veines d'un mammifère, après lui avoir injecté une dose toxique, mortelle, d'un sel de strychnine dans le tissu cellulaire. A condition que l'injection intra-veineuse soit pratiquée très rapidement, on peut même attendre, pour la faire, que les premiers spasmes de l'intoxication strychnique se soient manifestés. Dès que la quantité d'hydrate de chloral injecté est suffisante pour produire l'engourdissement chloralique complet, les convulsions, qui ont été en s'affaiblissant au fur et à mesure que l'on continuait les injections, cessent tout à fait, et l'animal se trouve dans l'état où vous voyez ce chien qui vient d'être opéré sous vos yeux.

Mais la chloralisation constitue-t-elle une médication héroïque dans les cas d'intoxication par la strychnine? C'est une question que se sont posée plusieurs expérimentateurs : les résultats auxquels ils sont arrivés laissent encore quelque place au doute. J'ai fait de mon côté

de nombreuses expériences pour me former une opinion personnelle. Lorsque la dose du sel de strychnine, ingérée par un mammifère ou injectée dans son tissu cellulaire, dépasse très notablement la dose strictement mortelle, la chloralisation n'empêche pas l'animal de mourir. Seulement, la mort n'est pas produite par les convulsions des muscles de la vie animale ou par leurs conséquences, puisque l'on peut, dans ces cas-là, à l'aide du chloral hydraté, supprimer absolument toute la période convulsive; elle a lieu soit pendant le sommeil chloralique, soit quelques heures après le réveil, et elle a pour cause, dans ce dernier cas, les modifications que la strychnine a déterminées directememt dans la substance grise des centres nerveux.

Mais l'expérimentation démontre que, lorsque la dose de strychnine absorbée par un mammifère ne dépasse que d'une quantité relativement faible la dose strictement mortelle, la mort peut être réellement empêchée par la chloralisation. Je n'ai pas obtenu, dès mes premiers essais, des résultats décisifs. J'avais vu, dans un bon nombre de cas, des chiens, chez lesquels on avait fait une injection hypodermique de 5 à 6 milligrammes de chlorhydrate ou de sulfate de strychnine, mourir après une chloralisation qui avait supprimé complètement la période de convulsions. Puis d'autres faits étaient venus jeter aussi des doutes dans mon esprit. J'injectais dans le tissu cellulaire d'un chien une dose que de nombreuses expériences antérieures m'avaient fait considérer comme mortelle, par exemple 6 milligrammes de chlorhydrate de strychnine : l'animal était ensuite chloralisé par injections intra-veineuses; il survivait. Deux

ou trois jours après, je pratiquais sur ce même animal une injection hypodermique de 5 milligrammes de sel de strychnine; on ne le chloralisait pas : il était pris, au bout de quelques minutes, de convulsions violentes (moins durables cependant que dans les cas ordinaires); mais il ne mourait pas. Quelques jours plus tard, sur le même chien, j'injectais 8 milligrammes de chlorhydrate de strychnine, c'est-à-dire à peu près le double de la dose strictement mortelle; puis l'animal était chloralisé tout aussitôt par injections intra-veineuses. La mort n'avait pas lieu. Je laissais écouler encore trois ou quatre jours, puis, sans chloraliser le chien, j'injectais dans son tissu cellulaire la même dose (8 milligrammes) de chlorydrate de strychnine : à ma grande surprise, l'animal, après une période de convulsions assez violentes, revenait à l'état normal. Etait-ce là un premier effet d'accoutumance? Je crois maintenant qu'il est impossible d'interpréter ce fait d'une autre manière.

Depuis ces premiers essais, j'ai observé des faits péremptoires. Je ne vous citerai qu'une seule de mes expériences récentes; elle me paraît prouver de la façon la plus nette que la chloralisation peut empêcher la mort, dans certaines conditions d'injection hypodermique de doses de strychnine; non-seulement, comme nous le savons bien, la mort immédiate, c'est-à-dire la mort produite par les convulsions tétaniques; mais même la mort consécutive, celle qui est due à l'action de la strychnine sur les différents viscères et particulièrement sur la substance grise des centres nerveux.

Exp. I. — 8 *octobre*. — Chien d'arrêt, mâtiné. Poids : 10 kilogrammes.

On injecte dans la veine fémorale droite, vers le cœur, avec une grande lenteur, trois grammes d'hydrate de chloral en solution dans quinze grammes d'eau distillée. Cette dose de chloral hydraté détermine un sommeil profond.

On injecte alors, sous la peau du pli de l'aine gauche, sept milligrammes de chlorhydrate de strychnine en solution dans une faible quantité d'eau distillée. L'animal est détaché et enveloppé dans une couverture pour empêcher, autant que possible, le refroidissement auquel donne lieu la chloralisation.

A 2 h. 13 m., c'est-à-dire vingt minutes après l'injection du sel de strychnine, on voit survenir des secousses tétaniques spontanées et violentes. On injecte 0 gr. 75 d'hydrate de chloral dans la veine fémorale ; la résolution musculaire devient de nouveau complète.

3 h. 15 m. — Secousses tétaniques spontanées. L'injection de 0 gr. 25 de chloral suffit pour ramener la résolution musculaire.

2 h. 45 m. — Quelques secousses convulsives, qui cessent après l'injection de 0 gr. 50 de chloral.

4 h. 37 m. — Mêmes symptômes ; injection de 0 gr. 50 de chloral : même effet.

5 h. 25 m. — Secousses convulsives ; injection de 0 gr. 50 de chloral ; résolution musculaire complète.

6 h. — Secousses convulsives avec raideur et extension spasmodique des membres. Résolution musculaire après qu'on a injecté un gramme de chloral hydraté.

6 h. 15 m. — Mêmes symptômes, même traitement ; même résultat. La respiration se fait bien ; la peau de l'animal est chaude ; on a soin de le maintenir bien enveloppé dans sa couverture.

7 h. 15 m. — Quelques petites secousses convulsives. L'animal est en partie réveillé. On fait encore une injection d'un gramme de chloral hydraté dans la veine fémorale. Résolution musculaire complète.

9 *octobre*. — 10 heures du matin. L'animal est très bien portant ; il est alerte ; il vient de manger avec avidité.

2 h. 25 m. — Injection de sept milligrammes de chlorhydrate de strychnine sous la peau de l'aine.

2 h. 35 m. — Convulsions tétaniques qui cessent presque aussitôt, parce qu'on a commencé à injecter du chloral hydraté dans la veine fémorale gauche, dès l'apparition des premiers symptômes de strychnisme. Deux grammes de chloral ont suffi pour déterminer le sommeil et la résolution musculaire.

4 h. 5 m. — Nouvelles convulsions avec raideur des membres ;

elles cessent après une injection d'un gramme de chloral hydraté dans la veine.

4 h. 50 m. — Mêmes symptômes convulsifs, qui disparaissent sous l'influence d'une injection intra-veineuse d'un gramme de chloral hydraté.

5 h. 33. — Mêmes phénomènes, un peu moins intenses. Résolution musculaire après injection intra-veineuse de 0 gr. 50 de chloral.

6 h. 5 m. — Mêmes symptômes; même traitement; même résultat.

6 h. 15 m. — L'animal est chaud; il respire bien. Pour prévenir les secousses qui pourraient survenir, on fait avaler à l'animal un gramme de chloral en solution dans cent grammes d'eau. On quitte le laboratoire après avoir bien enveloppé l'animal dans sa couverture.

10 *octobre*. — L'animal est extrêmement faible; il reste couché et refuse de manger ou de boire. Vers le soir, il prend un peu de lait. Pas le moindre symptôme de strychnisme.

11 *octobre*. — L'animal est toujours faible; il ne se lève pas de lui-même. Il mange un peu dans l'après-midi.

12 *octobre*. — Le chien se lève spontanément; il est caressant; il mange bien. Il ne paraît souffrir que des plaies faites aux cuisses pour la chloralisation par injections intra-veineuses.

13 *octobre*. — L'animal mange très bien; il marche difficilement, à cause des plaies des cuisses.

A 1 h. 45 m., injection de sept milligrammes de chlorhydrate de strychnine sous la peau du flanc droit.

1 h. 55 m. — Attaque violente de strychnisme convulsif avec raideur des membres, du cou, etc., et avec arrêt de la respiration. Cette attaque est suivie de secousses convulsives qui vont en s'affaiblissant; il n'y a plus de mouvements respiratoires apparents.

A 2 h., détente générale des muscles; l'animal est mort.

Le chien soumis à cette expérience a supporté à deux reprises, grâce à la chloralisation par injections intra-veineuses, une dose de 7 milligrammes de chlorhydrate de strychnine, absorbée par le tissu cellulaire sous-cutané. Or, quatre jours après la seconde tentative d'intoxication strychnique, l'animal étant revenu à peu près à l'état normal, la même dose de chlorhydrate de strychnine, injectée dans le tissu cellulaire sous-cutané, a

produit la mort dès les premières crises convulsives. Le chloral avait donc bien, lors des premières injections de chlorhydrate de strychnine, empêché l'animal de mourir. Je répète que, si la dose du sel de strychnine avait été plus forte, si l'on avait fait absorber, par exemple, la première fois 9 à 10 milligrammes de ce sel par injection hypodermique, le chien eût succombé malgré les injections intra-veineuses de chloral hydraté, soit pendant le sommeil chloralique lui-même, soit quelques heures après le réveil. Mais il n'en est pas moins vraî que, dans certaines conditions de doses de strychnine, le chloral peut rendre les plus grands services.

Malheureusement, la nécessité où l'on se trouverait, en présence d'un cas d'intoxication strychnique chez l'homme, d'obtenir en quelques instants un profond sommeil chloralique, obligerait à recourir aux injections intra-veineuses de chloral, et l'on sait que ces injections peuvent faire courir par elles-mêmes un danger sérieux. On le sait par les expériences faites sur les animaux. D'autre part, on a observé à Paris, à la suite de la chloralisation pratiquée sur l'homme par injections intra-veineuses, de graves accidents que l'on a attribués, non sans raison, à ces injections : il y a même eu un cas de mort, observé en Belgique par MM. Deneffe et Van Netter, et qui a eu évidemment pour cause la chloralisation ainsi faite chez un sujet atteint de cataracte. On avait voulu déterminer une résolution musculaire et une anesthésie complètes préalables, pour faciliter l'opération. 6 grammes de chloral hydraté avaient été injectés peu à peu, lentement, par la veine médiane basilique gauche, en cinq minutes et quarante-cinq secondes. On com-

mença l'opération trois minutes et demie après l'injection. L'œil droit fut opéré le premier. Une minute après le début de l'opération, au moment où l'on allait opérer l'œil gauche, on constata un arrêt de la respiration et de la circulation. Tous les moyens employés pour ranimer les mouvements du cœur et de la respiration furent inutiles; la mort était réelle [1].

Toutefois, malgré les dangers inhérents à la chloralisation par injections intra-veineuses, on serait autorisé, je crois, à employer cette médication chez l'homme, dans un cas où l'on saurait pertinemment qu'une dose mortelle de strychnine a été absorbée, car ce serait à peu près la seule ressource sur laquelle on pourrait sérieusement compter. Peut-être, pourtant, pourrait-on essayer les inhalations de chloroforme ou d'éther sulfurique; mais, comme je vous l'ai dit, la difficulté d'entretenir ainsi l'anesthésie pendant un temps assez long pour que toute crainte d'asphyxie par spasmes tétaniques de l'appareil respiratoire soit dissipée, rend ce moyen bien incertain.

On a conseillé aussi l'emploi de bromure de potassium; on a même allégué des cas où cette médication avait paru efficace [2]. En réalité, le bromure de potassium ne peut rendre aucun service dans les cas où une dose mortelle de strychnine a été ingérée. Il faudrait faire absorber une quantité de bromure suffisante pour réduire la réflectivité de la moelle et du bulbe rachidien à son minimum. Or,

1. Peu de temps après que l'on a constaté ce fait si malheureux, un autre cas de mort, dû aux injections intra-veineuses de chloral, a été observé à Bordeaux.

2. On peut citer, par exemple, un cas intéressant d'empoisonnement par la strychnine, dans lequel le docteur Gillepsie a fait usage de bromure de potassium à haute dose (voir l'analyse de ce fait dans l'*Union médicale*, 18 mars 1871).

le temps manquerait pour obtenir un pareil résultat par ingestion intra-stomacale de bromure de potassium, et, d'autre part, si on l'obtenait, le danger qu'on ferait ainsi courir au patient serait presque aussi grand que celui de l'intoxication strychnique elle-même.

On a parlé encore de l'opium comme d'un moyen utile dans les cas d'empoisonnement par la strychnine. Je doute fort que ce médicament, malgré sa puissance d'action, puisse avoir une réelle efficacité dans les cas où de fortes doses de strychnine ont été absorbées.

On a préconisé l'extrait de fèves de Calabar et l'ésérine pour le traitement de l'intoxication strychnique. Malgré les succès attribués à cette médication, par M. Watson, par M. Keyworth et par d'autres médecins, j'ose dire que l'on ne devrait pas trop compter sur l'efficacité de la fève de Calabar dans les cas d'empoisonnement par de fortes doses de strychnine.

On a enfin essayé l'iode, le chlore, l'atropine, la conicine, etc., dans l'empoisonnement par la strychnine; mais les résultats n'ont pas été bien satisfaisants.

En somme, dans les cas d'intoxication par de fortes doses, sûrement mortelles, de strychnine, je répète que les seuls moyens dans lesquels on puisse avoir quelque confiance sont : les inhalations de substances anesthésiques, telles que le chloroforme, l'éther sulfurique, etc., et le chloral, en injections intra-veineuses.

Avant de terminer cette leçon, je veux vous dire quelques mots d'une expérience que nous avons faite récemment et dont le résultat, bien que prévu, offre cependant un certain intérêt, parce que d'autres expérimentateurs

n'ont pas pu l'obtenir dans des recherches du même genre. Lorsqu'on introduit de la strychnine ou un sel de cet alcaloïde dans le tissu cellulaire sous-cutané ou dans l'estomac d'un animal, il est évident que l'action caractéristique de la strychnine sur les centres nerveux ne peut s'exercer qu'à la condition que la substance toxique soit transportée par la circulation jusqu'à ces centres. Le sang, pendant la période d'intoxication, contient donc de la strychnine; mais, quelle que soit la quantité de cette substance toxique injectée sous la peau ou ingérée dans la cavité stomacale, le sang n'en contient, pendant toute cette période, qu'une quantité infinitésimale. Si l'on recueille tout le sang d'un chien qui vient de mourir à la suite d'une crise convulsive de strychnisme; si l'on fait subir à ce sang les traitements chimiques nécessaires pour recueillir et concentrer toute la quantité de l'alcaloïde toxique qu'il renferme, on en retire à peine assez pour déterminer des accidents convulsifs, en injectant sous la peau d'une grenouille toute la substance présumée active qu'on a ainsi obtenue. Je sais bien que M. Jolyet, opérant sur une grenouille empoisonnée par de la strychnine, et recueillant à l'aide d'une seringue de Pravaz une partie de son sang, a pu faire naître des accidents convulsifs chez une autre grenouille, par l'injection de ce sang dans l'appareil circulatoire de ce dernier animal. Bien que ces accidents aient été faibles, il est clair que le sang de la grenouille empoisonnée contenait une dose de strychnine pouvant produire des phénomènes d'intoxication sur un autre animal de même espèce [1]. Mais il faut dire que,

1. La dose de strychnine suffisante pour déterminer des accidents convulsifs chez les grenouilles est extrêmement faible. Nous avons confirmé

chez la grenouille, il peut se faire sans doute, dans le sang, une accumulation relativement plus grande des substances toxiques que dans le sang des mammifères, parce que l'élimination par les émonctoires de l'économie se produit vraisemblablement avec moins d'activité chez les batraciens. Chez les mammifères, le résultat est bien tel que je viens de le dire. Il ne viendra certes à la pensée de personne de tirer de cette expérience la conclusion que la strychnine absorbée dans le tissu cellulaire sous-cutané, ou par la membrane muqueuse stomacale, ne pénètre pas dans le sang, et que ce n'est pas ce liquide qui entraîne le poison dans toutes les parties du corps. Une pareille idée s'évanouirait d'ailleurs aussitôt en présence du résultat expérimental dont je veux vous parler. Il s'agit de l'intoxication d'un chien dont on a mis l'appareil circulatoire en communication avec les vaisseaux d'un autre chien, dans le tissu cellulaire duquel une injection de chlorhydrate de strychnine a été pratiquée.

Exp. II. — Deux chiens de même taille et de même poids (13 kil. 500 gr.) sont attachés sur une même table, la tête de l'un aussi près que possible de celle de l'autre.

Sur l'un des chiens, que nous désignerons par le n° 1, on a tout préparé pour la respiration artificielle.

On a disposé d'avance un conduit en caoutchouc, long de 0 m. 10, d'un diamètre intérieur de quatre millimètres environ, à chaque extrémité duquel on a fixé un petit tube de verre offrant

sur ce point les données établies déjà par d'autres expérimentateurs. Nous avons vu, pendant l'été, l'injection hypodermique de 1/40 de milligramme de chlorhydrate de strychnine produire des convulsions chez des grenouilles vertes de moyenne taille; quelquefois même, l'intoxication, dans ces conditions, a été assez forte pour amener une résolution musculaire générale, après une période convulsive assez courte. M. Brown-Séquard a vu des convulsions chez des grenouilles qui n'avaient absorbé qu'un dix-millième de grain de strychnine (environ la 200e partie d'un milligramme).

une petite gorge à chacun de ses bouts. L'ensemble du conduit (tube en caoutchouc et tubes en verre) a une longueur de 0 m. 16.

Le bout libre d'un des tubes est fixé dans la carotide gauche du chien n° 1; il est dirigé vers le cœur. Le bout libre de l'autre tube en verre, en rapport avec l'autre extrémité du conduit en caoutchouc, est fixé dans la veine jugulaire droite du chien n° 2; il est dirigé aussi vers le cœur. Une serre-fine est placée sur chacun de ces vaisseaux, entre le cœur et le tube en verre.

Un second conduit en caoutchouc, pourvu de deux tubes en verre comme le premier, et long de 0 m. 23, sert à mettre en communication l'artère fémorale droite du chien n° 2 avec la veine fémorale gauche du chien n° 1, un des tubes de verre étant fixé dans l'artère et dirigé vers le cœur, tandis que l'autre est fixé dans la veine du chien n° 1 et dirigé pareillement vers le cœur. On place aussi des serres-fines sur les deux vaisseaux, entre le point où s'arrête le tube de verre et la racine du membre.

A 3 h. 30 m., on injecte, sous la peau du pli de l'aine droite du chien n° 1, six milligrammes de chlorhydrate de strychine en solution dans une faible quantité d'eau distillée.

3 h. 34 m. — Le chien n° 1 a des secousses convulsives, quand on frappe sur la table sur laquelle sont fixés les deux animaux. Le chien n° 2 reste immobile au même moment.

On enlève les serres-fines posées sur les vaisseaux. La circulation s'établit immédiatement à travers les conduits de caoutchouc, comme on le reconnaît en examinant les tubes de verre qui terminent les deux bouts de chacun des conduits.

3 h. 40 m. — Secousses convulsives, accompagnées d'un peu de raideur des membres, chez le chien n° 1; ces secousses n'ont lieu que lorsqu'elles sont provoquées soit par un coup frappé sur la table, soit par une excitation directe quelconque du corps de l'animal. Rien de semblable chez le chien n° 2. A ce monent, le sang de l'artère carotide du chien n° 1 est devenu noirâtre (de rouge vif qu'il était auparavant). Quelques instants plus tard, accès spontané de strychnisme, convulsif, avec raideur des membres, chez le chien n° 1. Cet accès est suivi de plusieurs secousses convulsives. On commence à pratiquer la respiration artificielle.

3 h. 45 m. — Accès convulsif violent, provoqué par un choc sur la table, chez le chien n° 1. Le sang artériel devient noir. Il se produit, en même temps, des secousses convulsives avec raideur peu durable des membres, chez le chien n° 2 (c'est-à-dire chez celui qui n'a pas subi l'injection hypodermique de strychnine). Quand l'accès est passé, on voit le sang redevenir rouge dans le tube de verre fixé dans la carotide du chien n° 1.

3 h. 48 m. — Des secousses convulsives avec raideur tétanique des membres surviennent spontanément chez le chien nº 2.

3 h. 53 m. — Convulsion tétanique chez le chien nº 1 ; arrêt momentané du cœur, de la respiration; sang très noir. Le cœur recommence à battre, mais très lentement. Le sang passe mal, lentement, dans le tube de verre fixé dans la veine jugulaire du chien nº 2. On comprime de temps en temps le tube en caoutchouc pour chasser le sang de la carotide du chien nº 1 dans la veine jugulaire du chien nº 2. Peu à peu, les mouvements du cœur du chien nº 1 deviennent plus énergiques, plus fréquents, et l'on voit du sang rouge passer de la carotide du chien nº 1 dans la veine jugulaire du chien nº 2.

4 h. 5 m. — Circulation interrompue dans le tube de verre fixé dans la veine jugulaire du chien nº 2 et dans le tube de verre fixé dans la veine crurale du chien nº 1.

On enlève les conduits en caoutchouc avec les tubes de verre qui les terminent, et l'on place des serres-fines sur chaque bout central des quatre vaisseaux utilisés pour l'expérience.

4 h. 25 m. — Il n'y a pas eu de mouvements convulsifs spontanés chez l'un ou l'autre des deux chiens depuis vingt-cinq minutes. On frappe sur la table; on provoque ainsi des secousses convulsives peu intenses chez les deux chiens.

Les conduits nettoyés sont remis en place, comme au commencement de l'expérience. Le chien nº 1 paraît revenu de la strychnisation, du moins en grande partie.

4 h. 34 m. — On injecte de nouveau six milligrammes de chlorhydrate de strychnine dans le tissu cellulaire sous-cutané du chien nº 1. On enlève les serres-fines posées sur les vaisseaux, de façon à rétablir la commmunication circulatoire entre les deux chiens.

4 h. 45 m. — Violent accès spontané de strychnisme convulsif chez le chien nº 1. On recommence à pratiquer la respiration artificielle chez cet animal.

4 h. 55 m. — Attaque spontanée de strychnisme convulsif chez le chien nº 2. Cette attaque est forte, et la circulation se rétablit avec peine.

5 h. 5 m. — Seconde attaque spontanée et très violente de convulsions tétaniques chez le chien nº 2. Mort à la suite de cette attaque, malgré les tentatives de respiration artificielle, faites à l'aide de compressions méthodiques du thorax.

5 h. 11 m. — Le chien nº 1 n'a pas eu de nouvelle attaque complète avec raideur des membres. Petites convulsions, fréquentes, avec arrêt passager de la respiration et des battements du cœur. On

continue sans interruption la respiration artificielle. Les battements de cœur s'affaiblissent progressivement. La mort ne tarde pas à avoir lieu, sans avoir été précédée immédiatement par des secousses convulsives.

Examen nécroscopique. — On a trouvé chez les deux chiens une assez forte congestion du péricarde viscéral. Il y a des ecchymoses sous-endocardiques dans le ventricule gauche; elles sont plus prononcées chez le chien n° 1 que chez le chien n° 2. Les oreillettes offrent une couleur lie de vin, même dans l'épaisseur de leurs parois.

Foie. — Congestionné chez les deux chiens.

Pancréas. — Très congestionné chez les deux chiens.

Intestin. — Ecchymose sous-muqueuse, longue de deux centimètres, dans le bout inférieur de l'intestin grêle du chien n° 1.

Reins. — Congestionnés chez les deux chiens.

Rate. — Petite chez les deux animaux. Noyau de congestion, d'un volume de deux centimètres cubes environ, chez le chien n° 2.

Poumons. — Congestion très étendue dans un des lobes d'un des poumons du chien n° 2.

Sang. — Beaucoup plus noir chez le chien n° 2 que chez le chien n° 1.

Dans cette expérience, on avait mis en communication l'appareil circulatoire de deux chiens, de telle sorte que le sang de l'un de ces animaux devait traverser les vaisseaux et le cœur de l'autre animal, pendant que le sang de celui-ci traversait les vaisseaux et le cœur de celui-là. A deux reprises, on a injecté 6 milligrammes de chlorhydrate de strychnine dans le tissu cellulaire sous-cutané du même chien. Chaque fois, on a vu des secousses convulsives se produire non seulement chez ce chien, mais encore chez l'autre, qui n'avait pas reçu d'injection de la substance toxique. Et même, c'est ce dernier chien qui, à la suite de la seconde injection faite sur le chien directement empoisonné, est mort le premier, asphyxié par un violent accès convulsif. La strychnine, quel que soit le lieu où elle est absorbée, est donc entraînée par le sang, et, bien qu'elle soit en quantité infinitésimale dans ce

liquide, elle va peu à peu modifier la substance grise des centres nerveux cérébro-spinaux. Lorsque la modification atteint un certain degré, l'imminence convulsive existe, et les spasmes tétaniques, provoqués soit par des excitations venues de l'extérieur soit par des incitations venues de l'intérieur même du corps, ne tardent pas à se manifester.

DOUZIÈME LEÇON

STRYCHNINE (*Suite*)

Action de la strychnine sur l'homme, à dose thèrapeutique dans les cas de paralysie (hémiplégie, paralysie, etc.) : — cette action, dans certaines conditions, porte d'abord sur les parties des centres nerveux en rapport avec les membres paralysés. — Valeur thérapeutique de l'emploi de la strychnine dans les cas de paralysie d'origine centrale, et dans ceux d'origine extra-centrale; dans les cas d'affections paralytiques de l'appareil visuel; dans la chorée; dans la paralysie agitante. — Influence de la strychnine sur l'affaiblissement des sphincters. — Influence sur l'asthme. — Influence sur l'atonie stomacale, sur la paralysie intestinale, sur la paralysie vésicale. — Influence sur l'anémie.
Action de la strychnine sur les invertébrés.
De la *Brucine*. — Action physiologique de ce poison. — C'est la brucine qui forme le principal agent toxique dans le *hoàng-nàn*.
Du *m'boundou*. — Expériences sur des grenouilles. — Le m'boundou semble agir plus énergiquement sur le bulbe rachidien que sur la moelle épinière. — Cependant, le seul agent convulsivant contenu dans ce poison serait la strychnine.
De la *picrotoxine*. — Effets convulsivants de ce poison. — Action sur les grenouilles. — Action sur les mammifères. — La picrotoxine paraît agir, d'une façon tout à fait prédominante, parfois exclusive, sur le bulbe rachidien. — Essais thérapeutiques. — Venin de la salamandre terrestre.

Les études faites sur le mécanisme de l'action physiologique de la strychnine devaient naturellement conduire à essayer l'emploi de cette substance dans le traitement des maladies du système nerveux. C'est d'abord dans des cas de paralysies que l'on a institué des essais de ce genre. On avait pensé que, chez des malades atteints d'hémiplégie ou de paraplégie, la strychnine pourrait peut-être,

en produisant une exaltation des propriétés de la substance grise des centres nerveux, favoriser le retour du mouvement dans les parties paralysées.

Dans le cours des essais thérapeutiques faits au moyen de la noix vomique ou de la strychnine, on constata une particularité intéressante et sur laquelle j'appelle votre attention. En prescrivant ces substances à doses progressivement croissantes, on arrivait, au bout d'un certain nombre de jours, à déterminer l'apparition de raideurs spasmodiques, premières manifestations de l'action convulsivante de la strychnine. Or, chez les hémiplégiques, c'était seulement dans les membres du côté paralysé que se montraient tout d'abord ces raideurs. Cette remarque a été faite, je crois, pour la première fois, par le professeur Fouquier, et, depuis lors, on a eu souvent l'occasion d'en vérifier l'exactitude. Il en est, du reste, de même, chez les paraplégiques soumis à cette médication : les membres inférieurs offrent seuls des spasmes convulsifs, lorsqu'on a atteint une certaine dose, en augmentant chaque jour la quantité prescrite d'une préparation de noix vomique ou d'un sel de strychnine.

Cette particularité a pu être facilement expliquée à l'aide des données que nous fournit la physiologie des centres nerveux. Voyons en premier lieu ce qui concerne l'influence de la strychnine dans le cas de paraplégie. Il convient d'établir avant tout que le phénomène dont je viens de vous parler ne s'observe pas indistinctement dans tous les cas de paraplégie. Il ne se produit que lorsqu'il y a persistance de mouvements réflexes dans les membres paralysés et surtout dans les cas où ces mouvements sont exagérés. La strychnine ne provoque pas de raideurs

spasmodiques de ces membres, lorsque toute action réflexe y est abolie.

Quand les mouvements réflexes se produisent avec une certaine force dans les membres inférieurs d'un malade atteint de paraplégie, il est clair que la cause de la paralysie siège au-dessus du renflement dorso-lombaire de la moelle épinière, et que la substance grise de ce renflement, restée intacte et ayant conservé ses aptitudes fonctionnelles, n'est plus en pleine communication avec les parties supérieures des centres nerveux. Or, dans de telles conditions, l'excitabilité réflexe de cette substance grise subit une exaltation plus ou moins prononcée. Il se produit là le même phénomène que celui qui se manifeste chez un animal dont la moelle épinière a été sectionnée vers le milieu ou la partie postérieure de la région dorsale. Cette lésion a pour conséquence, ainsi que vous le savez, une exaltation de la réflectivité de la région lombaire de la moelle, et les mouvements réflexes sont provoqués bien plus facilement et avec plus d'intensité dans les membres postérieurs que chez un animal non opéré [1].

Si l'on prescrit une certaine dose d'extrait de voix vomique ou d'un sel de strychnine à un malade atteint de paraplégie dans les conditions que je viens d'indiquer, la

1. Cette exaltation de la réflectivité dans le renflement crural de la moelle épinière, après section transversale de ce centre nerveux à une distance plus ou moins grande au-dessus de ce renflement, ne peut pas être attribuée à la dilatation paralytique des vaisseaux et à la congestion concomitante qui se produisent à un certain degré dans les parties inférieures de la moelle, après cette opération. Outre les raisonnements que l'on pourrait opposer à cette hypothèse, il y a un argument expérimental qui lui ôte toute consistance : c'est que cette exaltation se produit chez la grenouille, même après la section transversale complète du corps tout entier, un peu en arrière du niveau de l'origine des nerfs brachiaux, c'est-à-dire après cessation brusque de toute circulation dans le tronçou postérieur du corps.

substance convulsivante sera mise par la circulation en rapport avec les éléments de la substance grise de la moelle épinière, aussi bien au-dessous du point sur lequel agit directement la cause de la paraplégie qu'au-dessus de ce point. Mais comme, chez ce malade, la substance grise de la moelle, ainsi que nous venons de le rappeler, est plus excitable dans la région dorso-lombaire que dans les parties dorsales supérieures et dans la partie cervicale, on conçoit que l'éréthisme strychnique sera plus facilement déterminé dans la première région que dans les autres. En augmentant progressivement la dose prescrite de la substance toxique, il arrivera donc un jour où des accidents convulsifs plus ou moins marqués se déclareront dans les membres inférieurs, alors qu'aucune manifestation de ce genre n'aura lieu dans les parties supérieures du corps. S'il s'agissait d'un cas d'hémiparaplégie, et si l'un des membres inférieurs offrait des mouvements réflexes exagérés, ce serait dans ce membre que se montreraient les premières raideurs convulsives.

On peut réaliser expérimentalement sur des animaux les conditions dans lesquelles ces phénomènes s'observent chez l'homme. Pour cela, il suffit, sur une grenouille, de couper transversalement la moelle épinière un peu en arrière du niveau de l'origine des nerfs des bras, ou bien de n'en couper qu'une moitié latérale à ce même niveau. Qu'on injecte alors une faible quantité d'une solution d'un sel de strychnine sous la peau d'un des avant-bras, on verra, au bout de trois ou quatre minutes, des convulsions éclater d'abord soit dans les deux membres postérieurs, si la moelle est coupée transversalement, soit dans le membre postérieur du côté de l'hémisection transversale;

les autres membres n'offriront des spasmes convulsifs que quelques instants plus tard.

J'ai fait aussi des expériences du même genre sur des chiens. La moelle épinière était coupée transversalement en avant de la partie moyenne de la région dorsale; puis, quelques heures après cette opération, ou le lendemain, on injectait sous la peau d'une des régions axillaires 3 ou 4 milligrammes de chlorhydrate de strychnine en solution aqueuse. Les résultats n'ont pas été très nets; j'ai vu bien clairement, dans quelques cas, les convulsions se produire en même temps dans les membres postérieurs et dans les membres antérieurs; mais je n'ai point vu les spasmes convulsifs se déclarer d'abord dans les membres postérieurs. Il est vrai que, chez ces chiens opérés, les membres postérieurs n'offraient pas une exagération bien reconnaissable des mouvements réflexes.

Des expériences analogues avaient été faites par MM. S. Mayer et Schiff : ils avaient constaté que, dans ces conditions, les convulsions se montraient d'abord dans les membres antérieurs, et ils avaient conclu que la strychnine agit sur la moelle allongée avant de modifier l'excitabilité de la moelle épinière. M. Freusberg, qui cite ces auteurs, a reconnu que les faits se passent comme ils le disent, lorsque la strychnine est administrée peu de temps après la section de la moelle épinière; il en est tout autrement si, après avoir fait sur un chien une section transversale de la moelle au niveau de la partie postérieure de la région dorsale, on laisse s'écouler un temps suffisant pour que le segment lombaire de ce centre nerveux revienne à l'état normal : les convulsions se produisent simultanément dans les quatre membres. Une particularité intéressante et assez

difficile à expliquer, c'est que les spasmes convulsifs apparaîtraient d'abord dans les membres postérieurs, si l'on a coupé un des nerfs sciatiques après avoir sectionné la moelle épinière (*Revue des sciences méd.*, t. VII, 467). Il convient toutefois de rappeler ici que la section d'un nerf sciatique, pratiquée chez un animal sain, détermine un certain degré d'augmentation de réflectivité dans le segment crural de la moelle. Je ne doute pas d'ailleurs que, dans des conditions bien normales d'expérimentation, l'absorption de la strychnine ne produise, chez un chien dont la moelle est coupée depuis un certain nombre d'heures dans la région dorsale, les mêmes résultats que chez la grenouille, c'est-à-dire l'apparition des convulsions dans les membres postérieurs avant qu'elles ne se montrent dans les membres antérieurs.

C'est par une explication toute semblable à celle que nous avons donnée à propos de la paraplégie qu'on peut se rendre compte de ce qu'on observe chez les hémiplégiques soumis à la médication strychnique. Chez ces malades, la moitié latérale de la moelle épinière du côté opposé au siège de la lésion encéphalique présente un certain degré d'exaltation de son excitabilité réflexe[1]. La strychnine agira donc plus rapidement sur cette moitié de

1. Cette exagération ne se montre pas d'ordinaire dans les premiers moments qui suivent l'attaque d'apoplexie. Il y a alors, au contraire, une dépression considérable de la réflectivité médullaire et il est impossible pendant les premières heures, parfois pendant quelques jours, de provoquer des mouvements réflexes bien manifestes par le pincement de la peau des membres ou, pour les membres inférieurs, par le chatouillement de la plante des pieds. Cette *stupeur médullaire* est plus ou moins marquée, plus ou moins durable, suivant les cas. C'est seulement lorsqu'elle s'est dissipée, que l'on constate une augmentation de la réflectivité de la moelle, augmentation qui se traduit par la facilité avec laquelle on provoque les mouvements réflexes, par l'exagération plus ou moins nette des réflexes tendineux, des réflexes vaso-moteurs, etc.

la moelle épinière que sur l'autre, et, par conséquent, sous l'influence d'une certaine dose de strychnine ou de noix vomique, des raideurs convulsives pourront se manifester dans les membres du côté paralysé, tandis que les membres du côté opposé seront encore entièrement dans l'état normal.

La strychnine peut-elle d'ailleurs exercer une action thérapeutique utile dans les cas de paralysie dépendant d'une lésion soit de l'encéphale, soit de la moelle épinière? Évidemment, cette substance ne peut avoir aucune influence curative sur la lésion qui produit la paralysie (hémorrhagie cérébrale, ramollissement, tumeurs du cerveau, tumeurs intra-rachidiennes, myélite aiguë ou chronique, etc.); mais on a pu penser que, chez les malades auxquels on la prescrit, elle pourrait favoriser le retour du mouvement dans les parties paralysées. Eh bien! je n'hésite pas à le dire, rien ne démontre que la strychnine puisse produire un effet de cette sorte, et, théoriquement même, il serait difficile d'imaginer comment elle pourrait agir dans ce sens. S'il s'agit d'un cas de paralysie due, par exemple, à une compression de la moelle épinière vers le milieu de la région dorsale de la colonne vertébrale, la strychnine pourra bien exalter la réflectivité du renflement dorso-lombaire de la moelle; mais quel bénéfice le malade en tirera-t-il? Ce qu'il faudrait obtenir, c'est un rétablissement progressif des communications physiologiques interrompues entre les parties inférieures et les parties supérieures de la moelle épinière, et il est clair que la strychnine n'y peut rien. Elle doit être tout aussi impuissante dans les autres cas de paraplégie et dans tous les cas d'hémiplégie. Tout au plus pourrait-on supposer

qu'elle peut relever l'influence trophique, plus ou moins déprimée, que l'axe bulbo-spinal exerce sur les parties paralysées, et retarder ou arrêter le travail de lente atrophie qui s'opère dans ces parties. Mais ce serait là une hypothèse bien hasardée; d'autant plus que la strychnine, au début de son action, détermine, par voie réflexe, une constriction de la plupart des vaisseaux périphériques, de telle sorte que l'emploi de cette substance semble devoir plutôt entraver momentanément la nutrition intime des différents tissus (cutané, musculaire, etc.) que la favoriser. Il est vrai que les vaisseaux périphériques peuvent se dilater ensuite, secondairement; mais on ne saurait trouver là un argument valable en faveur de l'hypothèse en question. La dilatation vasculaire s'observe surtout bien nettement dans les centres nerveux des animaux empoisonnés par la strychnine. C'est une raison sérieuse pour ne pas trop insister sur l'essai thérapeutique de la strychnine, surtout dans les cas d'hémiplégie où l'on peut soupçonner que la paralysie est due à une hémorrhagie cérébrale. Dans ces cas, il existe une tendance réelle à de nouvelles hémorrhagies encéphaliques, et l'on peut faire courir les plus grands dangers aux malades qu'on soumettrait à l'action prolongée de doses assez élevées de strychnine.

En un mot, le traitement, par la strychnine, des paralysies d'origine centrale, ne me semble pas de nature à fournir des résultats bien satisfaisants. Quant au traitement, par la même médication, des paralysies d'origine périphérique, il me paraît tout à fait irrationnel. On a prétendu, il est vrai, qu'on avait obtenu d'heureux effets de l'emploi de la strychnine administrée par voie ender-

mique ou par la méthode hypodermique, dans des cas de paralysie faciale, dite rhumatismale, ou dans des cas de paralysie soit du nerf oculo-moteur commun, soit du nerf oculo-moteur externe. Mais que peut la strychnine dans des cas de ce genre? La paralysie faciale, dite rhumatismale, est due vraisemblablement à une compression du nerf facial dans l'aqueduc de Fallope : ce nerf et les muscles qu'il anime subissent des altérations tout à fait semblables à celles que détermine la section des troncs nerveux, dans ces cordons et dans les muscles qu'ils innervent.

La strychnine ne peut évidemment avoir aucune influence sur ces processus morbides, car elle ne peut agir, aux doses où on la prescrit, que sur les centres nerveux, et l'état de la réflectivité de ces centres ne peut modifier en rien le travail d'atrophie qui s'opère, après la section ou l'écrasement d'un nerf, dans les fibres de la partie périphérique de ce nerf et dans les faisceaux musculaires primitifs en relation avec ses fibres. Lorsque la paralysie faciale, dite rhumatismale, tend vers la guérison, il se fait une régénération des fibres nerveuses de la partie périphérique du nerf et des faisceaux musculaires primitifs correspondants. La partie périphérique du nerf est entrée alors en communication avec la partie centrale de ce même nerf et, par son intermédiaire, avec le bulbe rachidien : le noyau d'origine du nerf facial exerce de nouveau son influence trophique sur toute l'étendue de ce nerf jusqu'à ses extrémités terminales. La strychnine peut-elle être utile dans cette période de la maladie? Peut-elle exalter l'activité trophique de la substance grise bulbo-médullaire, en général, et du noyau

d'origine du nerf facial en particulier? Peut-elle hâter ainsi la régénération de la partie périphérique du nerf facial, comme celle des muscles animés par ce nerf, et rendre la guérison plus rapide? J'ai déjà dit que l'influence de la strychnine sur l'activité trophique des centres nerveux est tout à fait hypothétique, et, par conséquent, nous devons laisser les questions précédentes sans réponses précises [1].

On a conseillé l'emploi de la strychnine pour le traitement de l'amblyopie ou même de l'amaurose. Je n'ai pas besoin d'ajouter qu'il ne s'agit que des cas où ces états morbides ne dépendent pas d'une lésion anatomique évidente, telle que la névrite optique, l'atrophie des papilles des nerfs optiques, les hémorrhagies rétro-rétiniennes, la rétinite, etc. Si la cécité ou l'amblyopie ne dépendent ni de ces lésions ni de lésions des bandelettes optiques, des corps genouillés, des tubercules quadrijumeaux, etc., si, en un mot, elles ne se rattachent à aucune altération bien manifeste de l'une ou l'autre des parties du système nerveux qui concourent à la constitution de l'appareil de la vision, la strychnine est peut-être utile en stimulant l'activité des éléments anatomiques soit de la rétine, soit de la substance grise des centres

1. La strychnine peut rendre des services dans certains cas de dépression des propriétés physiologiques, et, par suite, du fonctionnement de la substance grise de la moelle épinière. Ainsi, par exemple, il m'a semblé que la strychnine avait hâté le retour des forces dans plusieurs cas où l'emploi du bromure de potassium à haute dose (10 grammes) avait déterminé au bout de quelques jours, par suite de l'action dépressive puissante qu'exerce ce sel sur l'activité de la substance grise de la moelle épinière, un affaiblissement tel que les malades non seulement ne pouvaient pas se tenir debout, mais même ne pouvaient point rester assis sur leur lit, qu'ils avaient de l'incontinence nocturne d'urine, etc.

nerveux. Mais c'est encore là une pure hypothèse, en faveur de laquelle on ne peut invoquer aucune des données que nous a fournies l'étude de l'action physiologique de la strychnine : c'est la clinique seule, dans l'état actuel de nos connaissances, qui peut nous éclairer sur les avantages réels que peut offrir l'emploi de la strychnine dans ces cas.

La strychnine peut être essayée dans les cas où un affaiblissement plus ou moins marqué de l'accommodation oculaire peut être attribué à une parésie du muscle ciliaire, car il est possible que cette parésie tienne à une dépression de l'activité du centre nerveux par la médiation duquel se font les mouvements réflexes de ce muscle.

Au premier abord, il semble aussi que l'essai de la strychnine soit légitime dans les cas de mydriase sans lésion manifeste des diverses parties de l'œil. Mais la mydriase peut avoir pour cause soit un affaiblissement des fonctions des fibres fournies à l'iris par le nerf oculomoteur commun, soit une excitation de celles que l'iris reçoit du sympathique cervical. Or la strychnine, qui serait peut-être utile dans le premier cas, augmenterait au contraire probablement le mal dans le second cas; car la strychnine détermine un certain degré de mydriase du moins quand elle est absorbée, soit par la membrane muqueuse du canal digestif, soit par le tissu cellulaire sous-cutané. On ne doit donc pas s'attendre à voir la strychnine réussir dans tous les cas de mydriase de cause nerveuse, si tant est qu'elle réussisse quelquefois.

On a encore préconisé l'emploi de la noix vomique ou de la strychnine contre la chorée. Il y eut une époque où

un professeur célèbre attribuait la plus grande valeur à ce mode de traitement; il est vrai que, quelques années plus tard, il l'avait tout à fait abandonné. L'idée de cette médication avait-elle été inspirée par des vues théoriques sur la nature ou plutôt sur le mécanisme de la production des symptômes de la chorée? Cela est probable; on avait sans doute cru que l'incoordination, le désordre des mouvements, avaient pour cause un affaiblissement de la réflectivité normale des diverses parties de l'axe cérébro-spinal, et l'on avait probablement pensé que la strychnine en ramenant cette réflectivité à son ton normal, pourrait avoir raison du désordre moteur, caractéristique de la chorée.

Si cette supposition est juste, si c'est bien une vue de ce genre qui a conduit à essayer la strychnine dans le traitement de la chorée, il faut dire que cette vue de pathogénie était bien incomplète, car elle ne tenait pas compte des phénomènes symptomatiques de la chorée, qui montrent que la sensibilité, l'affectivité, l'intelligence, etc., sont atteintes, aussi bien que la motilité, chez les choréiques. Et même, en ce qui concerne la motilité, cette vue était inexacte, car les troubles du mouvement, dans la danse de Saint-Guy, ne consistent pas seulement dans l'incoordination des mouvements : il y a surtout des impulsions involontaires et irrégulières, qui provoquent des mouvements au milieu du repos le plus complet de la motricité volontaire, ou qui troublent, d'une façon plus ou moins considérable, le fonctionnement de cette motricité, lorsqu'elle entre en jeu pour produire les mouvements nécessités par l'accomplissement des actes de la vie animale (locomotion, préhension, langage, etc.). En tout

cas, quelle que soit l'idée théorique qui a inspiré la pensée d'essayer la strychnine dans le traitement de la chorée, l'expérience a montré que cette médication n'avait aucune efficacité spéciale.

On a cru aussi que la strychnine pourrait produire de bons effets dans les cas de paralysie agitante : cet espoir était jusqu'à un certain point justifié par la théorie que l'on avait donnée de la pathogénie des troubles du mouvement observés dans cette maladie. Ces troubles avaient paru pouvoir être expliqués par un affaiblissement de l'action tonique de l'axe bulbo-spinal, et cette idée, il faut bien le dire, était bien plus admissible pour la paralysie agitante que pour la chorée. Mais les résultats n'ont pas répondu à ce qu'on attendait de cette médication : les sels de strychnine n'ont produit aucune amélioration, même passagère, de l'état des malades atteints de paralysie agitante [1].

En somme, la strychnine n'a eu d'heureux et incontestables effets que dans les cas d'affaiblissement des forces musculaires par débilitation de l'activité bulbo-médullaire. Je viens de citer tout à l'heure l'influence favorable que peuvent exercer la strychnine ou la noix vomi-

1. Depuis l'époque où j'ai fait cette leçon, j'ai eu l'occasion d'essayer encore plusieurs fois l'action de la strychnine dans des cas de tremblement. Le plus souvent ces essais n'ont eu aucun succès; mais il m'est arrivé — très exceptionnellement — d'observer une amélioration très accentuée; le tremblement, après quelques semaines de traitement, avait très notablement diminué. Tout récemment (1882), chez un malade âgé de cinquante-neuf ans, affecté de paralysie agitante bien caractérisée, très affaibli, devenu même gâteux, j'ai vu se produire, après quatre mois d'emploi de la strychnine, un amendement si favorable que l'incontinence urinaire et fécale a cessé; que ce malade a pu manger tout seul, ce qu'il ne faisait plus depuis quelques mois; qu'il a pu se lever, marcher, prendre des forces et demander sa sortie de l'hôpital. Le tremblement des mains existait encore, mais à un degré bien moindre qu'auparavant et le malade se disait en état de travailler pour gagner sa vie.

que dans les cas où des malades soumis à de fortes doses de bromure de potassium sont tombés dans un état de prostration plus ou moins profonde. La strychnine peut rendre encore des services dans le cas de relâchement de certains sphincters, tels que le sphincter anal et le sphincter vésical, et dans le cas de paralysie vésicale ou de paralysie intestinale : elle ne sera d'ailleurs utile que lorsque cette faiblesse des sphincters ou cette paralysie des parois soit de la vessie, soit de l'intestin, sera due à une lésion des centres nerveux, lésion qui aura rendu plus ou moins impuissante l'action réflexe continue dont dépend le *tonus* de ces sphincters ou qui aura aboli les excitations fonctionnelles de la tunique musculaire de ces parois.

M. Von Kelp a essayé les injections sous-cutanées de nitrate de strychnine dans le traitement de l'incontinence nocturne d'urine. Il attribue la guérison de deux petites filles atteintes de cette affection à l'emploi de ce moyen. Peut-être peut-on concevoir quelques doutes sur la valeur de ces faits, lorsqu'on voit que, chez l'une des petites filles, la guérison n'a été obtenue qu'au bout de trois mois et demi, et que chez l'autre il a fallu continuer le traitement pendant deux ans. Bien que les injections aient été, de temps à autre, interrompues pendant plusieurs jours, la lenteur de l'amélioration observée ne permet guère de croire qu'elles aient eu une influence favorable sur la marche naturelle de l'affection.

Il se pourrait que la strychnine ou la noix vomique eût, dans certains cas d'anémie, une influence favorable en renforçant l'activité de la substance grise de l'isthme

de l'encéphale et de la moelle épinière, et en agissant ainsi, d'une façon indirecte, sur le fonctionnement des organes hémoplastiques. Mais c'est encore là une hypothèse dont la valeur ne peut être démontrée que par l'observation clinique. J'ai fait quelques essais dans cette direction, tantôt ne donnant pendant un certain temps à des malades anémiques ou chloro-anémiques, que de la strychnine; tantôt les soumettant à un traitement mixte comprenant les ferrugineux, le quinquina, les bains sulfureux ou l'hydrothérapie et la strychnine : jusqu'ici, je n'ai pas obtenu de résultats qui puissent faire croire à une réelle efficacité de la strychnine dans ces sortes de cas.

La noix vomique est encore employée dans le traitement de l'asthme, et elle a paru donner de bons résultats lorsque les accidents de l'asthme ne sont pas liés à une affection du cœur. Il est possible que le médicament agisse, dans ce cas, en tendant à ramener au degré normal, par mécanisme réflexe, le *tonus* affaibli des fibres musculaires bronchiques; mais toute affirmation catégorique sur ce point serait assurément téméraire.

Je ne parle pas de l'emploi de la strychnine dans d'autres affections, dans certains cas de dyspepsie, par exemple, parce que l'efficacité de cette médication n'est pas absolument prouvée et que d'ailleurs, même en admettant cette efficacité, le mode d'action de la strychnine, dans ces cas, ne trouverait pas facilement son explication dans les données de la physiologie expérimentale. Ces données ne pourraient fournir des éléments d'interpré-

tation que pour les cas où l'on serait en droit d'attribuer la dyspepsie à une parésie de la tunique musculaire de l'estomac. Or, je puis dire, après avoir prescrit bien souvent la strychnine ou la noix vomique pour traiter cette variété de troubles fonctionnels de l'estomac, que ces substances ne produisent, dans ces conditions, que des effets assez douteux.

S'il était prouvé que l'on peut, chez l'homme, à l'aide de la strychnine, déterminer un resserrement de la rate, comme on le fait si nettement chez le chien, et si, d'autre part, on était autorisé à penser qu'un tel resserrement pût avoir une influence médicatrice sur certains états morbides dans le cours desquels la rate offre une augmentation de volume plus ou moins considérable, comme cela a lieu, par exemple, dans l'intoxication palustre, dans la fièvre typhoïde, etc., on serait autorisé à prescrire la strychnine ou la noix vomique, comme moyen adjuvant, dans le traitement de ces maladies.

Quelle que soit la maladie dans le traitement de laquelle on veuille employer la strychnine, en se fondant sur l'action qu'exerce cette substance sur l'axe bulbospinal, il conviendra, en général, de la prescrire à doses progressivement croissantes, jusqu'à production d'effets nettement reconnaissables, indiquant une augmentation de la reflectivité des centres nerveux. Il s'agit ici d'un médicament qui ne séjourne pas longtemps dans l'économie, et l'on ne doit pas craindre de voir se produire des accidents sérieux par suite de l'accumulation de cette substance lorsqu'on a soin de procéder avec prudence

dans la progression quotidienne des doses. Je dis qu'il est nécessaire de porter ces doses jusqu'à la quantité pouvant amener une exaltation manifeste de l'activité réflexe de la moelle épinière et de l'isthme de l'encéphale, parce que rien ne prouve que des doses inférieures à cette quantité puissent déterminer un effet thérapeutique quelconque. On pourrait prescrire pendant plusieurs mois deux ou trois milligrammes de strychnine à un homme adulte, sans produire le moindre éréthisme des propriétés de la substance grise des centres bulbo-médullaires [1].

Lorsqu'on administre la strychnine par la méthode endermique, ou à l'aide d'injections hypodermiques, il est d'usage de faire absorber cette substance par une région de la peau ou du tissu cellulaire voisine de l'organe dont les fonctions sont en souffrance. C'est ainsi qu'on pratique les injections hypodermiques, en avant de l'oreille sur le trajet du nerf facial, quand il s'agit d'une paralysie de ce nerf; près de l'œil, lorsqu'on veut traiter un affaiblissement de la vue ou une parésie du muscle ciliaire, etc. J'ai déjà dit ce que je pense de l'emploi de la médication strychnique, dans ces différents cas; je n'y veux pas revenir et ne veux parler ici

1. Cette manière de voir sur les doses de strychnine qu'il convient d'administrer, pour obtenir une action thérapeutique, me paraît aujourd'hui (1882) trop absolue. J'estime qu'il faut prescrire des doses progressivement croissantes; mais je ne crois plus qu'une quantité de strychnine, insuffisante pour produire de légers spasmes musculaires, soit tout à fait impuissante : il est impossible effectivement qu'elle ne détermine pas, dès qu'elle n'est plus infinitésimale, un léger degré d'augmentation de l'excitabilité de la substance grise bulbo-médullaire. Cet effet, quelque faible qu'il soit, et bien qu'il puisse ne pas être directement reconnaissable, peut n'être pas inutile dans le traitement de certaines maladies, lorsqu'il se repète chaque jour, pendant des semaines.

que de l'utilité de l'introduction de la strychnine dans les tissus au voisinage de l'organe sur lequel on se propose d'agir. Il me semble que, dans la plupart des cas, ce procédé n'offre aucun avantage. Le fonctionnement de muscles affaiblis ne peut être modifié, au moyen de la strychnine, que par suite de l'influence exercée par cet agent sur les centres nerveux; à la condition, bien entendu, que les nerfs qui mettent en rapport ces centres et les muscles débilités aient conservé leur structure et leurs propriétés normales. Or, rien ne prouve qu'une injection de strychnine, pratiquée près de l'œil, dans l'intention de ramener à l'état normal le fonctionnement du muscle ciliaire, puisse agir plus promptement ou plus facilement, soit sur l'axe bulbo-spinal, soit même sur le ganglion ophthalmique, que si elle avait été faite dans une autre région quelconque du corps. Ce que je dis là de ce cas particulier s'applique à tous les autres cas dans lesquels on prescrit la médication strychnique locale. Le même doute peut être aussi soulevé lorsqu'il s'agit d'injections sous-cutanées, pratiquées près de l'œil dans l'intention d'agir sur la rétine. J'ajoute que, malgré les faits allégués par divers auteurs, il est loin d'être démontré que la strychnine puisse exercer une influence quelconque sur cette membrane.

M. Nagel et, après lui, M. J.-J. Chisolm, ont prétendu que la strychnine, en injections hypodermiques, peut exercer une influence favorable sur l'atrophie de la choroïde et sur l'atrophie des nerfs optiques. M. Chisolm aurait obtenu de bons effets par l'emploi de ces injections de sulfate de strychnine dans des cas d'héméralopie, d'amblyopie, d'amaurose par intoxication de tabac. La

part due à l'action de la strychnine, dans les résultats observés, est, pour le moins, difficile à établir.

M. V. Hippel a été conduit par des expériences faites sur lui-même à admettre que la strychnine augmente l'acuité visuelle, surtout pour le bleu, qu'elle agrandit le champ visuel et qu'elle recule le point le plus éloigné de la vision distincte. M. H. Cohn a constaté aussi que l'acuité visuelle est accrue par les injections sous-cutanées de strychnine et que le champ visuel est élargi pour le bleu, mais non pour le blanc. Il conclut d'ailleurs, de la comparaison des différents faits rapportés par les auteurs et de ceux qu'il a observés lui-même, que la strychnine n'a pas d'action curative dans les cas d'atrophie des nerfs optiques.

Les observations de ces auteurs, relatives à l'influence de la strychnine sur l'acuité de la vue et sur l'étendue du champ visuel, prouvent-elles que cette substance agit sur la rétine? Il me semble que l'on peut en douter sans risquer d'être accusé d'un pyrrhonisme outré. L'analogie de la structure de la rétine avec celle de la substance grise des centres nerveux permet bien de supposer que la strychnine peut exalter l'activité fonctionnelle des éléments de cette membrane; mais il ne suffit pas que le fait soit possible; il faut démontrer d'une façon péremptoire qu'il se produit réellement : or cette démonstration, il faut bien le dire, n'a point encore été donnée.

La strychnine n'agit pas seulement sur les vertébrés : elle exerce encore une influence toxique sur les invertébrés. Ainsi elle détermine, chez les mollusques gastéropodes, un état convulsif assez bien caractérisé, qui a été

étudié avec soin par M. Éd. Heckel [1]. J'avais vu autrefois que l'escargot (Helix pomatia) oppose une résistance assez grande à l'action de la strychnine, et j'avais même vu des animaux de ce genre n'éprouver aucun effet toxique après l'introduction de 10 centigrammes de strychnine, soit dans leurs tissus, soit dans leur cavité pulmonaire. M. Éd. Heckel a fait très justement remarquer le peu de solubilité de la strychnine, ce qui ne permet pas d'évaluer la quantité de l'alcaloïde absorbée dans ces conditions. Il s'est servi, dans ses expériences, du sulfate ou de l'oxalate de strychnine. A la dose de 1 centigramme, ces sels empoisonnent les individus du genre *Helix aspersa*. Les animaux se retirent dans leur coquille, où ils restent plusieurs jours. A la dose de 2 centigrammes et demi, ces mollusques meurent en 5 ou 6 minutes, au milieu de symptômes tétaniques. Les *Zonites* et les *Helix pomatia* résistent à 4 centigrammes 1/2 de sel soluble de strychnine. Ils n'ont eu des convulsions tétaniques qu'après avoir reçu dans leurs tissus un peu plus de 5 centigrammes d'un sel de cette sorte, et ils sont morts en 4 ou 5 minutes. On voit qu'en réalité les mollusques gastéropodes sont bien moins sensibles à l'action des sels solubles de strychnine que les mammifères, puisque des escargots du poids de 8 à 9 grammes (la coquille déduite) n'ont pas été tués par 4 centigrammes 1/2 de ces sels, tandis qu'un chien de 10 à 12 kilogrammes peut être tué par 4 à 5 milligrammes de chlorhydrate de strychnine.

1. Édouard Heckel, *Rôle des alcaloïdes toxiques dans les végétaux; action de la strychnine sur les mollusques gastéropodes* (*Revue scientifique*, 12 juillet, 1879, p. 38 et suiv.).

Les écrevisses subissent l'influence des sels de strychnine ; mais ils ne produisent pas d'ordinaire chez ces animaux des effets convulsivants bien nets. L'injection de 1 milligramme de chlorhydrate de strychnine (en solution dans 2 centigrammes 1/2 d'eau), faite dans les tissus au moyen d'une seringue de Pravaz dont la canule est introduite entre le premier et le deuxième anneau de l'abdomen, détermine presque aussitôt un peu d'agitation des membres, des pattes natatoires, du flabellum et des mâchoires : en moins de cinq secondes, l'animal devient immobile, paralysé. L'agitation de la première période n'a offert aucun caractère de ressemblance avec les phénomènes tétaniques du strychnisme observé chez les vertébrés. En diminuant encore la quantité de sel injectée, on espérait obtenir des phénomènes de ce genre; mais les seules différences constatées ont consisté en une durée un peu plus longue de la période d'agitation. Un deux centième de milligramme n'a produit qu'un affaiblissement très passager ; une dose trois fois plus forte a déterminé, au bout d'une demi-minute, sur cette même écrevisse, une immobilité presque absolue ; les pinces et les membres ne présentaient pas cependant une paralysie tout à fait complète. Il a semblé, dans ce dernier cas, à deux ou trois reprises, que si l'on frappait fortement la table sur laquelle était posée l'écrevisse paralysée, la face abdominale du corps en haut, on provoquait un très léger mouvement tonique d'une des pinces. Ces écrevisses, même celles sur lesquelles on avait fait une injection de 2 milligrammes de chlorhydrate de strychnine dans les tissus de l'abdomen, ont toutes repris leur motilité normale, après avoir été mises dans l'eau courante.

Le retour des mouvements a eu lieu en un temps variant de quelques minutes à une heure.

Brucine.

A côté de la strychnine, nous devons placer une autre substance convulsivante, extraite des mêmes plantes. C'est la *brucine*, alcaloïde plus soluble que la strychnine, et formant, comme celle-ci, avec divers acides, des sels cristallisables et solubles.

La brucine se trouve en plus grande quantité que la strychnine dans certaines plantes de la famille des loganiacées, qui fournissent des extraits convulsivants. C'est ce qui a lieu pour l'écorce d'une liane provenant des montagnes du Laos et que M. Pierre, directeur du jardin botanique de Saïgon, a désignée sous le nom de *Strychnos gautheriana*. M. Baillon la rapporte au *Strychnos javanica*. Suivant M. Planchon et d'autres botanistes, il y aurait tout au moins de l'analogie entre cette écorce et la fausse angusture. C'est cette écorce pulvérisée que l'on nomme le *Hoàng-nàn*. Cette poudre grossière, d'après M. Lesserteur, contiendrait 2 gr. 70 de brucine sur 100 gr. et seulement des traces de strychnine [1] : ce sont les résultats obtenus par M. Castaing, pharmacien de la marine.

Le hoàng-nàn a été étudié en France, au point de vue physiologique, par divers expérimentateurs, entre autres

1. *Archives de méd. navale*, 1880. Courte analyse in *Journal de thérapeutique*, 1880, t. VII, p. 111.

par MM. Rabuteau et Pietri [1], par M. Livon [2], par M. Galippe [3], par M. Larès Baralt [4]. Ses effets toxiques sont très analogues, sinon tout à fait semblables à ceux que produit la brucine.

La brucine exerce sur les animaux une action très analogue à celle de la strychnine, mais moins énergique. Elle serait douze fois moins active que la strychnine, d'après Magendie, et vingt fois, d'après M. Andral. Suivant M. F. A. Falck (de Marburg), le nitrate de brucine aurait une énergie toxique 38 fois et 1/3 moins grande que celle du nitrate de strychnine.

Il est certain que les phénomènes convulsifs auxquels donne lieu la brucine sont un peu plus lents à apparaître que dans les cas d'intoxication par la strychnine. J'ai confirmé sur ce point, par mes propres expériences, les observations faites par différents physiologistes.

La brucine agit toutefois avec une grande énergie et une assez grande rapidité. Si l'on introduit de la brucine pure sous la peau d'un membre, chez une grenouille, on voit les premiers accidents convulsifs se montrer au bout de huit, dix, quinze minutes. Si l'on a introduit sous la peau du sulfate ou du chlorhydrate de brucine, les premières convulsions se manifestent au bout de trois à cinq minutes ; le tétanisme n'est complet qu'après dix, quinze ou vingt minutes. Ces observations ont été faites en injectant sous la peau un milligramme d'un des sels de brucine en dissolution dans l'eau distillée.

1. Société de biologie, 22 juin 1878.
2. *Marseille médical*, 20 juillet 1877. Courte analyse in *Bulletin de thérapeutique*, 15 août 1878.
3. *Note sur l'action physiologique du Hoàng-nàn* (*Journal des connais. méd.*, 1881).
4. *Du Hoàng-nàn et de son emploi contre la lèpre* (Thèse de Paris, 1880).

Les convulsions de l'intoxication par la brucine, étudiées chez la grenouille, offrent, comme je l'ai dit, une grande analogie avec celles du strychnisme : l'analogie ne va pas d'ailleurs jusqu'à l'identité. Les premiers spasmes sont souvent moins tétaniques que dans le strychnisme. On voit parfois, au début des accidents, les deux membres postérieurs s'agiter l'un après l'autre, ou s'écarter l'un de l'autre convulsivement, au lieu de se rapprocher plus ou moins complètement, comme dans les premiers accès de tétanos strychnique. Un peu plus tard, les convulsions du brucisme ne diffèrent plus nettement de celles du strychnisme. Les grenouilles empoisonnées par la brucine offrent alors des accès convulsifs coup sur coup, séparés par une détente incomplète des muscles contracturés : l'attaque constituée par ces accès subintrants est suivie d'une période plus ou moins courte de relâchement musculaire, pendant laquelle l'animal reste d'ordinaire en résolution, sans ramener ses membres à l'attitude normale. Les attaques se reproduisent après des intervalles variables ; elles deviennent, au bout d'un certain temps, de plus en plus faibles, et la grenouille finit, comme dans le strychnisme, par tomber dans un état permanent de résolution, avec suspension complète des mouvements respiratoires et persistance des mouvements du cœur. Cet état de résolution se produit plus ou moins rapidement suivant la dose de brucine : si la dose est forte, la période convulsive est extrêmement courte, et au bout de quelques minutes la grenouille est déjà en complète résolution. La période de résolution dure un, deux, trois jours ou plus longtemps encore, et, lorsqu'on a pris les précautions convenables (maintien

de l'animal dans une atmosphère froide et humide, lavage de son corps tous les jours), on voit la grenouille sortir de cette sorte de léthargie, présenter de nouveau des convulsions et revenir à l'état normal, après plusieurs jours de cette phase convulsive de retour. La peau des grenouilles prend une teinte beaucoup moins foncée que dans l'état normal, ou même très claire, à la fin de la période initiale des convulsions.

J'ai répété, pour la brucine, la plupart des expériences que nous avons passées en revue dans notre étude de l'action physiologique de la strychnine, et, d'une façon générale, j'ai obtenu les mêmes résultats. C'est ainsi, en particulier, que les nerfs examinés sur des grenouilles empoisonnées par des doses considérables de brucine offrent une diminution ou même une abolition complète de leur action sur les muscles, tandis que ceux-ci, explorés comme les nerfs au moyen de courants continus ou saccadés, ont conservé toute leur contractilité. D'autre part, si l'on coupe la moelle épinière à trois ou quatre millimètres en arrière de l'origine des nerfs brachiaux, sur une grenouille que l'on soumet ensuite à l'action toxique de la brucine, on voit les convulsions tétaniques produites par cette substance se montrer dans les membres postérieurs, en même temps que dans la tête, les yeux et les membres antérieurs. Il m'a même semblé, dans quelques expériences, que les spasmes convulsifs se produisaient dans les membres postérieurs plusieurs instants avant d'avoir lieu dans les parties antérieures du corps.

Des recherches nouvelles ont été faites, dans ces derniers temps, sur l'action physiologique de la brucine.

M. Monnier, professeur de chimie à l'Université de Genève, a communiqué à la Société de chimie de cette ville des expériences qui démontrent que la brucine agit d'une façon différente sur la grenouille verte et sur la grenouille rousse [1]. Il avait observé que le chlorhydrate de strychnine agit sur la grenouille verte en paralysant les nerfs moteurs, tandis que ce même sel produit sur la grenouille rousse des effets convulsivants.

M. L. Wintzenried, à l'instigation de M. le Dr Prevost et sous sa direction, a entrepris une série de recherches sur cet alcaloïde, et il a consigné dans sa dissertation inaugurale les résultats qu'il a obtenus [2]. C'est à cette thèse que j'ai emprunté l'indication du travail de M. Monnier. D'après les renseignements bibliographiques réunis par M. Wintzenried, l'action paralysante de la brucine sur les nerfs de la grenouille aurait été signalée d'abord par von Wittich, puis plus tard par M. Liedtke (1876), qui avait fait ses expériences sous la direction de ce physiologiste ; cette action aurait été reconnue aussi par M. Robins (1879) et par M. Lautenbach (1879).

M. Wintzenried a constaté, comme M. Monnier, que la brucine produit dès le début chez la grenouille verte une paralysie des nerfs moteurs, tandis qu'elle détermine chez la grenouille rousse des convulsions analogues à celles de la strychnine : d'après ses expériences, cette différence ne se montrerait pas seulement lorsque l'on fait usage du chlorhydrate de brucine, comme l'avait cru M. Monnier, mais aussi quand on emploie les

1. *Archives des sciences physiques et naturelles*, t. V.

2. Lucien Wintzenried, *Recherches expérimentales relatives à l'action physiologique de la brucine*. Genève, 1882.

autres sels solubles de brucine et la brucine elle-même.

M. Wintzenried rappelle que des différences plus ou moins considérables ont déjà été observées entre l'action de certaines autres substances toxiques sur les grenouilles vertes et celle qu'elles exercent sur les grenouilles rousses. Ainsi, j'avais fait voir que les poisons du cœur agissent plus énergiquement sur les grenouilles rousses que sur les grenouilles vertes; M. Prévost avait noté qu'il en est de même pour la vératrine, et M. Schmiedeberg était arrivé aux mêmes résultats par rapport aux effets de la caféine. MM. Hartnack et H. Meyer ont constaté que la pilocarpine paralyse les nerfs moteurs de la grenouille rousse, tandis qu'elle produit une action tétanisante sur la grenouille verte. On voit que, dans toutes ces circonstances, les grenouilles rousses semblent être plus sensibles à l'influence des agents toxiques dont il s'agit que les grenouilles vertes. Mais MM. Hartnack et Meyer ont constaté que la pyridine agit plus énergiquement sur les grenouilles vertes que sur les grenouilles rousses; elle détermine rapidement chez les premières des convulsions tétaniques et ne les provoque, chez les autres, que beaucoup plus lentement; de plus, chez celles-ci, elles ressembleraient plutôt à celles que fait naître la picrotoxine qu'à celles du strychnisme.

L'action des sels solubles de brucine et de la brucine sur les grenouilles vertes offrirait, d'après la description qu'en donne M. Wintzenried, une grande analogie avec celle qu'exerce le curare; chez la grenouille rousse, les effets seraient à peu près semblables à ceux de la strychnine et des sels de cet alcaloïde. Cet expérimentateur a observé que les grenouilles vertes, sous la peau des-

quelles on a injecté une petite quantité d'un sel soluble de brucine, s'engourdissent progressivement, sans présenter de convulsions : au début de l'intoxication, il y a seulement une augmentation légère et peu durable de l'excitabilité réflexe. Dès que l'animal est paralysé, en résolution musculaire, on peut se convaincre que les nerfs moteurs des membres ont perdu leur action sur les muscles auxquels ils se rendent. Il suffit de l'injection sous-cutanée de 2 milligrammes d'un sel soluble de brucine pour obtenir ce résultat.

Une expérience intéressante de M. Wintzenried nous apprend que la brucine tend pourtant à déterminer aussi des effets convulsivants chez la grenouille verte; mais ces effets ne peuvent pas se manifester, parce que l'action paralysante de cette substance prend les devants et s'oppose, par suite, à la production des convulsions. M. Wintzenried lie toute la partie postérieure du tronc, à l'exception des nerfs sciatiques, sur une grenouille verte, pour interrompre toute circulation dans les membres postérieurs; puis il injecte 3 milligrammes de chlorhydrate de brucine sous la peau du dos. — Au bout d'une vingtaine de minutes, les muscles de la partie antérieure du corps sont en pleine résolution paralytique, tandis que le train postérieur offre des accès de vrai tétanos chaque fois qu'on touche la peau. Trois quarts d'heure plus tard, ces phénomènes tétaniques ont cessé. On met à découvert le nerf sciatique d'un côté; il agit encore énergiquement sur les muscles correspondants lorsqu'on l'excite à l'aide d'un courant faradique. Il est impossible, au contraire, de provoquer la moindre contraction des muscles de l'avant-bras en faradisant le nerf correspondant mis à nu.

Les expériences de M. Wintzenried font voir que chez la grenouille rousse, comme on le savait déjà, les effets de la brucine, sauf la moindre énergie d'action, sont très comparables à ceux de la strychnine. Une forte dose de brucine peut produire aussi la résolution paralytique après une période plus ou moins courte de convulsions, et dans ce cas on constate, de même que chez les grenouilles empoisonnées par de hautes doses de strychnine, une abolition de l'action des nerfs moteurs sur les muscles.

J'ai pu facilement m'assurer de l'exactitude des faits publiés par MM. Prevost et Wintzenried. Les expériences de contrôle, que j'ai instituées, ont été faites en employant soit de la brucine pure, soit du chlorhydrate de brucine.

J'ai introduit une faible dose de brucine pulvérulente et sèche sous la peau de plusieurs grenouilles vertes, et sur d'autres j'ai pratiqué, à la région jambière d'un des membres postérieurs, une injection hypodermique de 1 à 2 milligrammes de chlorhydrate de brucine. Chaque fois, on faisait la même expérience sur un même nombre de grenouilles rousses. Or j'ai constaté que les grenouilles vertes s'engourdissent pen à peu, sur place, sans présenter des mouvements spasmodiques. Au bout de quelques minutes, elles sont immobiles, et on peut les renverser sur le dos sans qu'elles fassent le moindre effort pour se retourner sur le ventre.

Quant aux grenouilles rousses, elles offrent une exaltation bien manifeste de l'exaltabilité réflexe médullaire, au bout de quelques minutes. Cette exaltation augmente progressivement, et huit, dix ou douze minutes après

l'introduction de la brucine sous la peau, des accès de convulsions se déclarent, souvent aussi violents que ceux du strychnisme ; ils ont d'ailleurs les mêmes caractères, et leur forme varie de la même manière chez les mâles et chez les femelles.

C'est donc bien une sorte d'effet curariforme que l'on observe chez les grenouilles vertes, soumises à l'influence toxique de la brucine ou de ses sels : l'analogie se complète par un caractère mis en saillie par MM. Prevost et Wintzenried, à savoir l'abolition de l'action des nerfs moteurs sur les muscles de la vie animale. Mais il m'a paru, dans toutes mes expériences, qu'à ces effets analogues à ceux du curare se mêlent des symptômes spasmodiques plus marqués que ceux qui se produisent sous l'influence de ce dernier poison. Cela était surtout évident lorsque l'intoxication était produite à l'aide de la brucine en poudre. Dans ces conditions, les grenouilles vertes sont déjà incapables de locomotion au bout de 5 à 6 minutes après l'introduction d'une petite quantité d'alcaloïde sous la peau du dos ; cinq minutes plus tard, il y a immobilité complète de l'animal, et, si on le renverse sur le dos, les membres postérieurs demeurent inertes : en outre, ces membres ne répondent plus par aucun mouvement réflexe aux excitations qu'on leur fait subir. Mais à ce moment, chaque fois qu'on touche les orteils ou un point quelconque des téguments d'un des membres postérieurs, il se produit aussitôt un mouvement brusque d'occlusion des paupières et en même temps des contractions spasmodiques des muscles des bras et de la partie antérieure de l'abdomen, contractions qui peuvent se répéter une ou deux fois de suite sans nouvelles exci-

tations. En même temps, il se fait un brusque mouvement de l'appareil hyoïdien. Dans une de mes expériences, il en était encore de même 45 minutes après l'introduction du poison sous la peau; mais les mouvements spasmodiques s'étaient affaiblis progressivement. Ces mouvements ont cessé un quart d'heure plus tard. Le cœur sanguin battait alors très régulièrement et sans notable ralentissement; les cœurs lymphatiques étaient immobiles. Les nerfs sciatiques, excités à l'aide d'une pince de Pulvermacher, ne provoquaient plus aucun mouvement des muscles correspondants, tandis que la même excitation, portant au travers de la peau sur les muscles de la cuisse, de la jambe ou du pied, y produisait de vives contractions.

Les phénomènes de l'intoxication ont été les mêmes, lorsque l'on pratiquait une injection de 2 milligrammes de chlorhydrate de brucine, en solution aqueuse concentrée, sous la peau du dos; seulement les mouvements spasmodiques ont été un peu moins durables. Ces mouvements existaient bien nettement cependant et se produisaient, même sans excitation expérimentale, soit dans l'appareil hyoïdien, soit dans les musclesdes bras et avant-bras. Ils avaient lieu constamment, lorsqu'on touchait un point quelconque de la surface du corps. Les mouvements des muscles hyoïdiens se montraient principalement dans les muscles sus-hyoïdiens, et il s'agissait souvent d'esquisses de vrais mouvements respiratoires, car il y avait en même temps des mouvements des orifices des narines. Chez les grenouilles empoisonnées à l'aide du chlorhydrate de brucine, on pouvait s'assurer aussi, au bout de 30 à 40 minutes, que les nerfs sciatiques avaient

perdu toute action sur les muscles correspondants, tandis que ces muscles avaient conservé leur contractilité. J'ai même constaté de la façon la plus nette que, à un moment où l'excitation des nerfs sciatiques ne déterminait plus la moindre contraction des muscles des régions jambières et pédieuses, le simple contact de la peau des membres postérieurs provoquait aussitôt un mouvement de contraction des muscles sus-hyoïdiens.

La résistance de l'appareil hyoïdien à l'action de la brucine n'a rien qui puisse nous surprendre, car il en est de même chez les grenouilles empoisonnées par la strychnine ou par les sels de cet alcaloïde : toutefois le fait que nous venons de mentionner offre un intérêt particulier, parce qu'il nous montre les nerfs qui se distribuent aux muscles hyoïdiens conservant encore leur influence sur ces muscles, à un moment où les nerfs sciatiques ont perdu toute action musculo-motrice.

MM. Prevost et Wintzenried ont constaté déjà la conservation de la sensibilité dans les membres paralysés, l'abolition des mouvements des cœurs lymphatiques à un certain moment de l'intoxication et enfin la faible action de la brucine sur le cœur sanguin. Sur tous ces points, nous n'avons fait que confirmer leurs observations. Les mouvements du cœur sanguin, d'après ces auteurs, peuvent se ralentir sous l'influence de l'empoisonnement par la brucine. Je n'ai pas fait de recherches spéciales sur ce point. J'ai constaté seulement, sans mettre le cœur à nu, sur des grenouilles vertes complètement empoisonnées par la brucine, que les mouvements du cœur, dans les premiers temps de la période de révolution paralytique, sont forts et assez fréquents.

Quant à ce qui concerne l'action de la brucine et de ses sels sur les grenouilles rousses, je n'ai presque rien à ajouter à ce que j'en ai dit. Je veux faire une seule remarque : il m'a semblé que la brucine abolit l'action des nerfs sur les muscles, chez ces grenouilles, à plus faible dose que la strychnine. L'un et l'autre de ces poisons, lorsqu'ils sont introduits en suffisante quantité sous la peau de ces grenouilles, déterminent d'abord des convulsions qui sont d'autant plus passagères que la dose de l'agent toxique mise sous la peau est plus considérable; puis les animaux deviennent immobiles, et leurs nerfs moteurs perdent leur influence musculo-motrice par le même mécanisme que lorsqu'il s'agit du curare. C'est ce dernier effet qui m'a paru se produire plus rapidement chez les grenouilles rousses empoisonnées par la brucine que chez celles qui le sont par la strychnine.

Les grenouilles rousses et vertes, empoisonnées par la brucine lorsqu'on les laisse dans un endroit frais et qu'on les empêche de se dessécher, sortent de l'état de résolution musculaire complète, au bout de moins de vingt-quatre heures; les grenouilles rousses offrent alors de nouveau des convulsions, comme les grenouilles empoisonnées par la strychnine dans la période que nous avons appelée *de retour;* les grenouilles vertes respirent de nouveau librement, mais sont encore paralysées, flasques, et ne présentent que de faibles spasmes des paupières, des muscles de l'abdomen et des membres antérieurs, lorsqu'on touche un point quelconque de leurs téguments.

Je n'ai pas fait d'expériences sur les animaux à sang chaud, à l'aide de la brucine ou de ses sels. M. Wintzen-

ried a étudié l'influence de ces agents toxiques sur des rats, des cobayes, des lapins, des chats et des pigeons. Les effets ont été semblables, sauf l'énergie toxique, à ceux de la strychnine. Il a constaté que de fortes doses paralysent l'action du nerf vague sur le cœur, mais n'abolissent pas l'action des nerfs moteurs sur les muscles. Mes expériences relatives aux effets des hautes doses de strychnine sur les nerfs moteurs des mammifères me permettent de penser que la brucine pourrait, comme la strychnine, à la condition d'être injectée dans le sang en suffisante quantité, déterminer, chez ces animaux aussi, une abolition complète de l'influence musculo-motrice des nerfs moteurs des membres [1].

Il m'a paru intéressant, après avoir vérifié les résultats obtenus par MM. Prevost et Wintzenried, d'examiner si le hoàng-nàn se comporte réellement comme la brucine,

1. J'ai fait, dans l'artère crurale droite d'un chien adulte, une injection de brucine mise en dissolution dans l'eau par l'addition de quelques gouttes d'acide acétique. La solution contenait 2 grammes de brucine pour 60 grammes d'eau distillée et était presque neutre. Après avoir placé une pince à pression continue sur la veine crurale droite, on a injecté dans l'artère crurale, vers le pied, 15 grammes de la solution, c'est-à-dire à peu près 50 centigrammes de brucine. Presque aussitôt, des convulsions généralisées se sont manifestées. Le nerf sciatique droit, mis à nu, a été excité à l'aide d'un courant faradique de moyenne intensité : il avait conservé son action sur les muscles correspondants. Une nouvelle injection de 15 grammes de la solution a été pratiquée dans l'artère crurale. Immédiatement après cette seconde injection, on a constaté que les convulsions cessaient dans le membre postérieur droit. La faradisation du bout périphérique du nerf sciatique droit, même au moyen d'un courant très intense, ne déterminait plus la moindre contraction des muscles de la jambe et du pied. On s'est empressé de mettre à découvert le nerf sciatique gauche, de le couper et de faradiser son bout périphérique : chaque excitation provoquait à l'instant une forte contraction des muscles de la jambe et du pied du côté correspondant. La faradisation directe des muscles de la jambe du côté droit y excitait des contractions comme dans l'état normal. On avait été obligé de faire la respiration artificielle dès les premières crises de convulsions, pour pouvoir mener l'expérience à bonne fin.

ce qui doit avoir lieu si l'on s'en rapporte aux données fournies par M. Castaing et mentionnées plus haut. J'ai injecté une faible quantité de solution hydro-alcoolique d'extrait alcoolique de hoàng-nàn sous la peau de la région jambière, sur des grenouilles vertes et sur des grenouilles rousses. Sur ces dernières, les effets ont été tout à fait semblables à ceux de la strychnine, et l'on sait que c'est ainsi qu'agit la brucine sur les grenouilles de cette espèce.

Sur les grenouilles vertes, j'ai observé les mêmes résultats que si j'avais injecté 1 à 2 milligrammes de chlorhydrate de brucine en solution concentrée. Peut-être y avait-il des contractions spasmodiques plus marquées dans les muscles de l'abdomen, chez les grenouilles intoxiquées par le hoàng-nàn, lorsqu'on ébranlait le vase dans lequel on avait placé ces animaux. On a même observé chez une des grenouilles vertes ainsi empoisonnées un spasme, spontané en apparence, qui a déterminé une faible extension des membres postérieurs; mais ce phénomène ne s'est pas reproduit. Pour le cœur sanguin et les cœurs lymphatiques, les choses se sont passées comme dans l'empoisonnement par la brucine. De même, lorsque les grenouilles vertes étaient en résolution paralytique depuis quinze à vingt minutes, les nerfs sciatiques avaient perdu toute action sur les muscles : à ce moment aussi, on observait encore quelques mouvements spontanés de la région hyoïdienne, et les moindres contacts d'un point quelconque des téguments cutanés, même de ceux du membre postérieur dont le nerf sciatique n'agissait plus sur les muscles correspondants, provoquaient un mouvement de cette même région. Enfin, au bout de

vingt-quatre heures, ces grenouilles vertes sortaient de l'état de paralysie flasque, la respiration se rétablissait. On constatait un léger degré d'exaltation de l'excitabilité réflexe de la moelle épinière; cette exaltation était certainement un peu plus marquée qu'elle ne l'est chez les grenouilles vertes empoisonnées par la brucine, dans la période de retour. Quant aux grenouilles rousses empoisonnées par le hoàng-nàn, la période de retour était tout à fait semblable à celle que l'on observe chez les grenouilles de cette espèce empoisonnées par la brucine ou la strychnine.

En un mot, les effets observés chez les grenouilles rousses et les grenouilles vertes, soumises à l'influence toxique du hoàng-nàn, sont tout à fait d'accord avec les résultats de l'analyse chimique de cette substance.

On a fait quelques essais thérapeutiques à l'aide de la brucine, et l'on n'a point reconnu que cette substance produisît chez l'homme des effets différents de ceux de la strychnine; mais ces essais n'ont pas été poursuivis autant qu'ils auraient dû l'être.

Le Hoàng-nàn a été préconisé comme un médicament très efficace dans le traitement de la lèpre, de la rage et de diverses autres maladies. M. Hillairet a cherché, il y a quelques années déjà, à savoir ce qu'il y a de fondé dans cette opinion, par rapport à la lèpre : plusieurs médecins ont répété ses essais. D'après l'ensemble des résultats obtenus, j'ai lieu de croire que ce qu'on a dit de ce mode de traitement est, pour le moins, bien exagéré. Quant à

ce qui concerne la rage, il faut être doué d'une dose peu ordinaire de crédulité pour admettre l'utilité de l'emploi du hoàng-nàn comme moyen curatif de cette terrible intoxication. Je ne pense pas, en tout cas, que l'on ait attribué les prétendus effets thérapeutiques du hoàng-nàn dans la lèpre ou la rage à la brucine contenue dans cette écorce; il est clair que la brucine ne saurait exercer aucune influence ni sur l'une ni sur l'autre de ces maladies [1].

Je n'insiste pas davantage sur l'action physiologique de cette substance : elle mériterait d'être soumise à une étude expérimentale approfondie, car il serait possible que de cette étude sortissent des indications thérapeutiques intéressantes et utiles.

M. Desnoix a signalé l'existence d'un troisième alcaloïde convulsivant dans les plantes qui contiennent la strychnine et la brucine : il a donné à cet alcaloïde le nom d'*igasurine*. L'igasurine existe-t-elle à l'état de corps bien distinct? Ou bien ne serait-elle, comme quelques chimistes l'ont assuré, qu'un mélange de strychnine et de brucine ou même d'autres bases? En tout cas, l'action de cette substance est à peu près semblable à celle de la strychnine et de la brucine, et, sous le rapport de son énergie toxique, l'igasurine prendrait place entre ces deux alcaloïdes.

1. Voir Gingeot : *Considérations sur un cas de rage humaine traité par le Hoàng-nàn.* (L'Union médic., 1er avril 1882, et la discussion sur ce cas à la Société médicale des Hôpitaux. L'Union méd., 2 avril 1882.)

M'boundou.

On trouve une autre substance convulsivante dans une plante de cette même famille des loganiacées qui contient le *Strychnos nux vomica*, etc. Cette plante, appelée *M'boundou* dans le Gabon, a été désignée sous le nom d'*Icaja;* l'extrait qu'on en tire a reçu des voyageurs le nom de *poison d'épreuve du Gabon*. Il s'agit, en effet, d'une substance très toxique, que les habitants du Gabon emploient avec la persuasion qu'ils ont en main un moyen infaillible de constater la culpabilité des accusés. Les individus soupçonnés d'avoir commis un crime ou un délit sont forcés d'avaler une certaine quantité de macération aqueuse de cette plante. Lorsque les effets toxiques commencent à se produire, effets qui consisteraient, chez l'homme, en une incertitude très prononcée des mouvements avec titubation, l'accusé doit passer, en l'enjambant, par-dessus un bâton tenu horizontalement à deux pieds du sol; s'il n'y réussit pas, il est déclaré coupable et mis à mort, ou puni d'une autre façon, suivant la gravité de l'accusation.

Le m'boundou est un arbuste de deux ou trois mètres de hauteur; sa racine est longue, pivotante, formée d'un bois blanc revêtu d'une écorce mince et rouge. C'est cette écorce qui fournit la substance toxique en plus grande abondance; on peut d'ailleurs en extraire aussi, mais en très faible quantité, des diverses autres parties de la plante. L'extrait aqueux et l'extrait alcoolique de l'écorce de la racine sont l'un et l'autre toxiques. L'action

convulsivante du m'boundou a été étudiée d'abord par MM. Pécholier et Saint-Pierre, à Montpellier, en 1867, puis par M. Fraser, en Angleterre, par MM. Rabuteau et Th. Peyri, à Paris. M. Peyri a fait de l'étude de l'action physiologique du m'boundou le sujet de sa thèse inaugurale, Paris, 1870. J'ai dit, dans l'article MOELLE ÉPINIÈRE du *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales*, quelques mots des expériences que nous avons faites, M. Carville et moi. J'ai répété ces expériences, et j'ai obtenu les mêmes résultats.

Je me suis servi surtout, dans mes récentes études, de l'extrait alcoolique, qui est plus toxique que l'extrait aqueux. Cet extrait et l'extrait aqueux contiennent indubitablement un alcaloïde au moins, comme il est facile de s'en assurer à l'aide des réactifs qui servent à constater l'existence de ces sortes de substances : réactif de Valser, réactif de Bouchardat, etc. Il est probable que cet alcaloïde est différent de ceux que renferme la noix vomique, car les effets toxiques de l'extrait de m'boundou diffèrent, sous certains rapports, de ceux de l'extrait de noix vomique : cet alcaloïde, s'il en est ainsi, prendra vraisemblablement le nom d'*icajine*.

Je n'ai fait des expériences suivies que sur des grenouilles, en injectant sous la peau d'une des jambes vers le pied, ou sous la peau d'un des avant-bras vers la main, une petite quantité d'extrait alcoolique délayé dans l'eau. Les accidents toxiques se déclarent plus ou moins promptement, suivant que la dose est plus ou moins forte et que l'animal est de plus ou moins petite taille ; c'est au bout de dix minutes, parfois d'une demi-heure ou même d'un temps plus long que les premiers

phénomènes d'empoisonnement se manifestent. Le premier indice d'intoxication consiste en une sorte d'affaissement : l'animal reste immobile, dans l'attitude normale ; cependant la tête tend à s'appuyer sur le fond du vase, comme s'il y avait un engourdissement notable de la motilité. Si l'on touche la grenouille au début de cette période, on constate qu'il n'y a pas d'exagération de l'excitabilité médullaire, car on ne provoque ainsi aucune réaction ; on peut même souvent pousser l'animal de façon à le faire glisser sur le fond du vase, sans qu'il fasse le moindre mouvement spontané. Au bout de quelques mintutes , l'excitabilité médullaire commence à s'exalter : il se produit des convulsions d'abord faibles, comme si l'affaissement de l'animal mettait un obstacle à de plus violentes réactions ; puis les convulsions deviennent de plus en plus fortes ; et enfin de véritables spasmes tétaniques se produisent, semblables, ou à peu près, à ceux que détermine la strychnine.

L'intoxication par le m'boundou ne se distingue pas seulement du strychnisme par la marche des accidents. Les phénomènes convulsifs du début diffèrent encore un peu par leur forme de ceux par lesquels se manifeste l'action toxique de la strychnine.

Les convulsions ne tardent pas à perdre de leur intensité, puis finissent par disparaître, l'animal arrivant progressivement à un état de complète résolution avec arrêt des mouvements respiratoires. Dans cette période de résolution, si la dose d'extrait de m'boundou absorbée par l'animal a été assez forte, on reconnaît que des nerfs moteurs ont perdu, en partie ou en totalité, leur action sur les muscles ; on peut, en effet, électriser le bout

périphérique du nerf sciatique mis à nu et coupé transversalement, sans provoquer la moindre contraction des muscles animés par ce nerf ; ou du moins, si l'influence du m'boundou, tout en ayant agi avec force, a été un peu moins énergique, on constate que cette excitation du nerf ne donne lieu qu'à de faibles contractions. Les muscles, au contraire, ont conservé toute leur contractilité. L'extrait de m'boundou peut donc, comme la strychnine, agir sur les points de connexion entre les extrémités périphériques des fibres nerveuses et les faisceaux musculaires primitifs, et paralyser ainsi la motricité des nerfs moteurs, tout en respectant la propriété physiologique des faisceaux musculaires primitifs. La peau offre une teinte très claire.

Le cœur, pendant la période de résolution, continue à battre, même avec énergie ; il y a là encore, ce me semble, une différence entre l'action de l'extrait de m'boundou et celle de la strychnine ; car, pendant cette même période, chez les grenouilles strychnisées, les mouvements du cœur sont plus modifiés que sous l'influence du m'boundou. Pendant la période des convulsions produites par le poison du Gabon, les mouvements du cœur sont certainement affaiblis et ralentis (20 à 24 par minute dans une expérience). Les mouvements des cœurs lymphatiques sont arrêtés, du moins vers la fin de cette période.

La période de résolution dure deux ou trois jours, ou même davantage ; puis de légères convulsions reparaissent dans la région sus-hyoïdienne, dans les différents points du corps et des membres. Ces convulsions augmentent progressivement d'intensité, et bientôt se produit

ainsi une nouvelle période convulsive, période convulsive de retour, comme dans la strychnine. L'animal finit, au bout de quelques jours, comme dans le strychnisme, par revenir à l'état normal, les convulsions étant devenues de plus en plus faibles et ayant enfin complètement disparu.

J'ai cherché à voir si le m'boundou agit simultanément sur toutes les régions excitables des centres céphalo-rachidiens pour en exalter la réflectivité. Pour cela, j'ai coupé la moelle épinière sur des grenouilles, à trois ou quatre millimètres en arrière de l'origine des nerfs brachiaux; puis j'ai introduit sous la peau de la partie latérale de l'abdomen une certaine quantité d'extrait alcoolique de m'boundou. Dans l'une de ces expériences, l'extrait avait été introduit sous la peau à 3 h. 25. On avait constaté auparavant que les membres postérieurs exécutaient de temps en temps des mouvements spontanés, bornés à l'un ou à l'autre de ces membres, ou se produisant simultanément dans les deux. A 3 h. 35, les premières convulsions se manifestaient. Les yeux se rétractaient convulsivement, la tête se relevait spasmodiquement, les membres antérieurs se croisaient sous le sternum. Pas de convulsions dans les membres postérieurs, même lors des accès provoqués par un choc sur la table. La respiration n'était pas complètement suspendue. Ce n'est qu'à 3 h. 45 que de vraies convulsions tétaniques se sont produites dans les membres postérieurs. Mais, jusqu'au moment où la grenouille est arrivée à la résolution complète, les mouvements convulsifs de ces membres étaient moins faciles à provoquer que ceux des parties antérieures du corps : lorsqu'on

frappait sur la table, les convulsions qu'on faisait naître ainsi étaient souvent bornées aux parties antérieures du corps. Il résulte de ces expériences que le m'boundou agit sur toute l'étendue des régions excitables de l'axe cérébro-spinal, mais qu'il semble agir plus énergiquement sur le bulbe rachidien que sur la moelle épinière.

Dans ces derniers temps, MM. Édouard Heckel et F. Schlagdenhauffen ont publié un travail très intéressant sur le m'boundou [1]. Ils rappellent les recherches de leurs prédécesseurs déjà cités plus haut; outre les auteurs que nous avons mentionnés, ils indiquent brièvement les résultats obtenus, depuis l'époque où je faisais mes leçons, par M. Kauffeisen [2] et par M. Testut [3]. M. Kauffeisen a bien montré que le m'boundou contient de la strychnine. M. Testut a été conduit par ses expériences à admettre qu'il y a dans cette plante deux substances toxiques, dont l'une agirait comme la strychnine, et l'autre à la façon des poisons stupéfiants ou des anesthésiques.

MM. Ed. Heckel et F. Schlagdenhauffen ont fait une étude chimique approfondie de l'écorce de la racine et de celle de la tige du m'boundou. Ils ont constaté que ces écorces ne contiennent pas de brucine, contrairement à ce qui avait été présumé par M. Rabuteau : elles ne contiennent, d'après eux, comme agent convulsivant, que de

1. Edouard Heckel et F. Schlagdenhauffen, *Nouvelles recherches chimiques et physiologiques sur le m'boundou* (*Journal de l'anatomie et de la physiologie normales et pathologiques de l'homme et des animaux*, 1881, n° 2, p. 123 et suiv.; voy. aussi *Comptes rendus de l'Acad. des Sc.*, 14 fév. 1881).

2. *Du m'boundou ou poison d'épreuve du Gabon.* Thèse de l'École sup. de pharmacie de Montpellier, 1876. (Citation de MM. Éd. Heckel et Schlagdenhauffen.)

3. *Le m'boundou du Gabon, étude de physiologie expérimentale.* G. Masson. Paris, 1878. (Citation des mêmes auteurs et analyse in *Gaz. hebdom.*, 1879, p. 387.)

la strychnine. Ils ont examiné aussi avec le plus grand soin les effets physiologiques des extraits des diverses parties de la plante. L'injection sous-cutanée de ces extraits, pratiquée soit chez des animaux à sang chaud, soit sur des grenouilles, produit des contractions tétaniques bien marquées. Ils se croient en droit de conclure de ces expériences que le m'boundou et la strychnine produisent des effets identiques. L'extrait de m'boundou peut même, à hautes doses, déterminer une paralysie généralisée avec flaccidité des membres, paralysie parfois primitive, le plus souvent précédée d'une courte période de faibles convulsions; il ressemble encore sous ce rapport à la strychnine, d'après ce qui a été vu par MM. Martin-Magron et Buisson et par moi-même, chez la grenouille, et d'après ce qu'a constaté M. Ch. Richet sur les mammifères. Enfin MM. Ed. Heckel et F. Schlagdenhauffen ont pu reconnaître la présence de la strychnine dans les muscles, les reins, les testicules, l'estomac, le foie, le cerveau et le bulbe de grenouilles empoisonnées à l'aide du m'boundou.

— Si nous voulions faire, dans cette partie du cours, l'étude de tous les agents toxiques convulsivants, nous devrions parler de certains alcaloïdes contenus dans l'opium; de la *thébaïne* entre autres. Mais l'action de cette substance n'est pas assez distincte de celle des substances dont nous venons de nous occuper, pour qu'il y ait un grand intérêt à l'examiner ici. Il est préférable d'attendre, pour cet examen, le moment où nous traiterons des alcaloïdes de l'opium. De même, si le temps me le permet, je dirai quelques mots de la *caféine*, lorsque

je parlerai des substances extraites des médicaments toniques : quinquina, etc.

Picrotoxine.

Je passe immédiatement à l'étude d'une autre substance toxique convulsivante : la *picrotoxine*. La picrotoxine a été extraite, par Boullay, de la Coque du Levant (*Menispermum Cocculus*, L.) : ce n'est pas un alcaloïde, et, jusqu'à présent, sa véritable place dans les systèmes chimiques n'a pas été définitivement fixée. C'est une substance incolore, cristallisable, neutre, très amère, se présentant sous forme d'une poussière cristalline blanche : elle est très peu soluble dans l'eau froide. Son action toxique a été étudiée par divers expérimentateurs, d'abord par Boullay, qui l'a découverte, puis par Orfila, Glover, MM. Brown-Séquard et Fréd. Bonnefin, et par plusieurs autres médecins ou physiologistes.

Voyons en premier lieu les effets de la picrotoxine sur la grenouille. On a introduit, il y a quelques minutes, sous la peau de la région jambière du membre postérieur gauche de ces deux grenouilles, une assez forte quantité de picrotoxine. Je ne sais si l'heure avancée de la leçon vous permettra de voir tout le développement des phénomènes morbides ; mais j'aurai soin de répéter ces expériences au début d'une de nos séances expérimentales, et vous pourrez ainsi assister à toutes les phases de l'intoxication. La description que je vais vous donner est tracée d'après mes propres expériences.

Quand la quantité de picrotoxine sèche, introduite sous la peau, le plus loin possible de la moelle épinière et de l'organe central de la circulation (c'est là une précaution qu'il faut toujours prendre, comme je vous l'ai dit, pour éviter autant que possible les effets que pourrait déterminer le transport par imbibition de proche en proche jusqu'à ces organes), est suffisamment grande, l'intoxication est certaine : si la dose n'est pas assez forte, il peut n'y avoir aucun phénomène morbide reconnaissable ; ou bien la première période seule se manifeste. Supposons donc que les conditions d'une intoxication complète soient réalisées. L'introduction de la substance ne paraît provoquer aucune douleur. L'animal conserve les apparences de l'état normal pendant plusieurs minutes, 8, 10, 15 minutes ; il se meut avec vivacité, se tient dans son attitude habituelle, lorsqu'il est en repos. A un certain moment, on observe qu'il devient moins vif ; il ne saute plus et peut même rester en place ; la tête s'abaisse un peu vers le plan sur lequel le corps repose ; il y a une dépression très marquée des forces nerveuses. C'est là la première période, qui dure quelques minutes.

Bientôt se montrent des mouvements spasmodiques, d'abord légers et qui vont progressivement en augmentant d'intensité. Ces mouvements, précédés quelquefois d'un petit cri, se montrent à peu près en même temps dans toutes les parties de l'animal, lorsque la moelle épinière est intacte. Ils ne ressemblent pas, dès les premiers moments, à ceux que détermine la strychnine. Les membres postérieurs s'étendent l'un après l'autre, plus ou moins brusquement, et reviennent à l'attitude normale au bout d'un instant ; la tête se redresse en haut sur le

tronc, les paupières inférieures se relèvent, en même temps que les yeux se rétractent fortement, puis ces phénomènes cessent pour se reproduire après quelques instants ; les membres antérieurs s'agitent l'un après l'autre, les muscles des flancs se contractent irrégulièrement. Bientôt le caractère des mouvements spasmodiques des membres postérieurs se modifie. Ces deux membres entrent simultanément en convulsion. Ils s'étendent spasmodiquement ; mais souvent, au lieu d'être rapprochés à une faible distance l'un de l'autre, comme dans le strychnisme, ils s'écartent l'un de l'autre, et quelquefois ils se soulèvent en même temps en quittant le plan sur lequel repose la grenouille, de façon à former avec le corps un angle rentrant, ouvert en haut.

Après quelques moments de repos, de nouvelles convulsions, plus ou moins semblables à celles que je viens d'indiquer, se reproduisent. Les membres sont, de temps à autre, le siège de fortes palpitations musculaires, plus ou moins durables et irrégulières. Les mouvements respiratoires ne sont pas arrêtés, si ce n'est au moment où les crises spasmodiques généralisées ont leur summum d'intensité. Ces crises d'ailleurs, au fur et à mesure qu'elles se renouvellent, se modifient encore, et leur forme tend à se rapprocher de celle des accès spasmodiques du strychnisme. Il peut même y avoir alors similitude complète.

L'intensité des convulsions diminue peu à peu, assez rapidement ; elles finissent par cesser tout à fait, et la grenouille se trouve dans un état de résolution avec flaccidité de toutes les parties du corps, comme cela a lieu aussi à la fin de la période convulsive chez des grenouilles

empoisonnées par de fortes quantités de strychnine. La période de résolution qui se produit après les convulsions, dans l'intoxication par la picrotoxine, peut être suivie d'un retour à l'état normal. Les phénomènes du retour sont encore assez différents de ceux qu'on observe dans le strychnisme ; il n'y a pas, comme dans cette dernière sorte d'intoxication, une nouvelle et longue phase de violentes convulsions avant le rétablissement complet. Le retour à l'état normal est d'ailleurs bien rare dans l'empoisonnement par la picrotoxine ; le plus souvent, la mort apparente fait place à la mort réelle au bout de quelques jours.

Lorsque la grenouille empoisonnée par la picrotoxine est dans la résolution terminale, les mouvements respiratoires ont complètement cessé. Le cœur sanguin continue à battre régulièrement ; les cœurs lymphatiques sont immobiles (ils continuent à battre, mais d'une façon irrégulière, pendant la période convulsive). La peau, comme d'ailleurs dans tous les cas d'intoxication par les poisons convulsivants, lorsque les spasmes font place à la paralysie avec résolution, offre une teinte claire montrant que les cellules pigmentaires ramifiées sont revenues sur elles-mêmes et ont ramené en partie leurs prolongements vers leur centre. Les nerfs moteurs peuvent avoir perdu leur action sur les muscles. Les muscles ont conservé, du moins au début de cette période de résolution, toute leur contractilité.

Dans les cas où la dose de picrotoxine, introduite sous la peau, n'est pas assez considérable pour déterminer finalement la résolution musculaire généralisée, les grenouilles, après la période convulsive initiale, reviennent à

l'état normal, pourvu qu'on les entretienne dans une atmosphère humide et fraîche et qu'on les lave avec soin. Comme exemple, je vous citerai l'expérience suivante, que j'ai faite il y a plusieurs années :

Expér. I. — Le 25 décembre 1867, à 11 h. 10 m., on introduit, sous la peau de la jambe gauche d'une grenouille rousse d'assez petite taille, une faible quantité de picrotoxine à l'état sec.

A 11 h. 30 m., il n'y a encore aucun effet appréciable, sauf un peu moins de vivacité et d'assurance des mouvements. La grenouille, qui est sur une table recouverte de verre, essaye de sauter, mais en vain : ses pieds glissent sur le verre, et il est manifeste qu'elle est plus faible qu'auparavant. On quitte le laboratoire à ce moment.

A 2 h. 10 m., on trouve la grenouille renversée sur le dos, les membres étendus, en convulsion tétanique.

2 h. 35 m. — Même état. Le moindre contact sur les orteils, le choc de la table, détermine une convulsion tétanique progressive, arrivant rapidement au maximum d'intensité et cessant complètement après une durée de moins de dix secondes. Rarement il y a deux crises convulsives pour une seule excitation.

Le cœur sanguin bat régulièrement : il n'en est pas de même des cœurs lymphatiques, dont les battements sont très irréguliers. La respiration a lieu par séries plus ou moins longues de mouvements hyoïdiens, séparés par des intervalles d'une durée variable. Les pupilles sont égales et un peu resserrées. Pas d'injection vasculaire du membre sous la peau duquel la picrotoxine a été introduite. La couleur de la peau n'a subi de changements notables dans aucune région du corps.

3 h. 15 m. — Même état.

26 *décembre*. — La grenouille offre encore un état analogue à celui de la veille. Elle ne peut pas chercher à reprendre son attitude normale sans entrer en convulsion, avec extension spasmodique des membres. Il y a aussi une courte attaque convulsive tétanique, dès qu'on touche un point de son corps.

27 *décembre*. — L'animal est revenu à peu près à l'état normal ; il y a seulement encore un peu d'excitabilité exagérée. Extension incomplète des membres inférieurs, avec écartement, à chaque contact opéré sur un point du corps. Ces membres reprennent d'ailleurs tout aussitôt leur attitude normale. De plus, la grenouille a en général une démarche de crapaud, bien que, de temps en temps, elle exécute des sauts assez vigoureux.

28 *décembre*. — Même état à peu près. 12 h. 28 m. — On introduit de

nouveau un peu de picrotoxine sous la peau, par la même plaie de la région jambière. Cette fois, on n'observe aucun phénomène d'intoxication. On remet une nouvelle dose de picrotoxine à 1 h. 14 m. A 4 h., au moment où l'on quitte le laboratoire, il n'y a eu aucun symptôme reconnaissable d'intoxication.

29 *décembre.* — La grenouille n'a pas de convulsions; elle est faible, mais saute encore bien. Les pupilles sont un peu rétrécies.

Les jours suivants, on n'observe aucun trouble des mouvements. La peau est un peu colorée. On remet la grenouille avec les grenouilles saines.

Les grenouilles qui ont été empoisonnées tout à l'heure offrent maintenant, comme vous pouvez le voir, des crises convulsives assez fortes, et vous pouvez constater que ces crises diffèrent de celles du strychnisme par les caractères que je vous ai signalés.

La picrotoxine exerce une action non moins puissante sur les mammifères. A cause de la faible solubilité de cette substance, il est d'ailleurs difficile de se rendre compte du degré de son énergie toxique : pour obtenir à coup sûr des effets considérables, il est nécessaire d'introduire sous la peau ou dans l'estomac une assez forte quantité de picrotoxine ; mais, surtout lorsque l'absorption s'est faite dans le tissu cellulaire sous-cutané, on retrouve après la mort dans la plaie la plus grande partie de la dose introduite.

J'ai répété hier sur des cobayes les expériences que j'avais déjà faites pour étudier l'action de la picrotoxine sur les mammifères. Voici, en résumé, ce que j'ai observé sur les cobayes qui n'avaient subi aucune vivisection préalable. La picrotoxine avait été introduite à l'état sec dans le tissu cellulaire sous-cutané d'une des régions latérales de l'abdomen, et l'on avait fait ensuite pénétrer deux ou trois gouttes d'eau dans la même plaie pour imbiber

la substance. Le contact de la picrotoxine avec les tissus de la plaie n'a pas paru produire la moindre douleur. Pendant dix ou quinze minutes, le cobaye mis en expérience n'a présenté aucun phénomène morbide. Au bout de ce temps, on a vu se manifester une agitation musculaire générale, donnant lieu à une sorte de tremblement des diverses parties du corps et à de petites secousses d'ensemble, irrégulières ou parfois comme rhythmiques. Cet état spasmodique, d'une physionomie spéciale, avait été progressivement en s'accentuant de plus en plus : il s'y joignit bientôt un mouvement des mâchoires, se renouvelant à de courts intervalles et ayant pour résultat un grincement plus ou moins violent. Chez un des cobayes que j'ai empoisonnés ainsi, la tête s'appuyait par le museau sur la table, et il semblait, à chaque mouvement des mâchoires, que l'animal cherchait à mordre cette table. Il y avait de la salivation et du larmoiement.

Après dix ou quinze minutes de cet état, les convulsions deviennent plus fortes et prennent un autre caractère : on observe des accès spasmodiques plus ou moins violents, pendant lesquels la tête s'étend sur le cou et les membres s'agitent : l'agitation est marquée surtout dans les membres antérieurs, qui exécutent des mouvements analogues à ceux que nécessiterait une course rapide. Puis, il y a eu aussi, chez quelques animaux, des accès comme épileptiformes. A partir de ce moment, les animaux ne se relevaient plus; ils demeuraient couchés sur l'un ou l'autre flanc, s'affaiblissant peu à peu et offrant presque à chaque instant, jusqu'à la mort, de petites secousses convulsives tétanoïdes. Un des cobayes empoisonnés est mort d'une façon subite, probablement par syn-

cope, au moment où l'on instillait de nouveau quelques gouttes d'eau dans la plaie d'absorption.

La respiration a été manifestement troublée dès le début des accidents convulsifs. Elle était ralentie, irrégulière. Il y avait un peu de cyanose de la langue et de la partie antérieure des lèvres. La sensibilité des diverses régions du corps était très obtuse dans la dernière période, c'est-à-dire dans la période des convulsions de forme tétanique. Cette anesthésie relative était probablement due en grande partie à la dyspnée ou plutôt à l'asphyxie incomplète qui en était la conséquence.

Les effets de la picrotoxine sur différents mammifères ont été décrits avec soin par le Dr Glover. Cet expérimentateur fit avaler par un chien vingt grains (environ 1 gr. 30) de picrotoxine. L'animal parut éprouver du malaise au bout de quelques minutes. Vingt minutes après l'ingestion du poison, il y eut des vomissements, de la salivation et un tremblement général. La salivation devint profuse au bout d'une demi-heure. Après trois quarts d'heure, on observa de fortes convulsions avec opisthotonos. Le chien cherchait à marcher à reculons; mais il tombait presque aussitôt, les membres antérieurs étendus. La respiration devint laborieuse au bout d'une heure. Les convulsions diminuèrent d'intensité, mais le ptyalisme continua et durait encore au bout de deux heures, alors que l'animal paraissait à peu près rétabli.

Dans une autre expérience, le Dr Glover introduisit trente grains (environ 2 grammes) de picrotoxine sous la peau de l'aisselle d'un bouledogue. Dix minutes après, on observa des tremblements. Au bout d'un quart d'heure, il y eut une selle, et l'animal commença à courir à recu-

lons; puis il grattait la terre avec ses pattes antérieures. Vomissements vers la vingtième minute; affaiblissement des membres. Les vomissements se répétèrent bientôt; il y eut de la salivation et des selles sanglantes. Mouvements de la tête d'avant en arrière. Au bout d'une heure vingt minutes, violent spasme d'opisthotonos; puis nouveaux mouvements comme pour marcher à reculons. Ecoulement continu de sang par l'anus; salivation incessante. La respiration était laborieuse, et les mouvements du cœur étaient fréquents. Les accès d'opisthotonos devinrent d'une extrême violence. Dans leur intervalle, l'animal chancelait et tombait à terre de temps à autre; ses pupilles étaient dilatées et ses yeux fortement injectés de sang. Parfois il frappait la terre avec sa tête et grinçait des dents avec une telle force qu'on pouvait entendre d'une certaine distance le bruit qu'il faisait ainsi. Les symptômes diminuèrent au bout de deux heures, et l'amélioration continua peu à peu dans la journée. Au bout de trois jours, l'animal était assez bien; cependant il avait encore des tremblements continuels, de l'abattement, et il avait peu d'appétit. Le Dr Glover introduisit alors deux scrupules (environ 2 gr. 60) de picrotoxine sous la peau de l'aine de ce chien. Les phénomènes furent d'abord les mêmes que lors de la première intoxication. Il y eut des mouvements rétrogrades très nets par instants, et l'animal, lorsqu'il était couché à terre, se disposait en cercle. Quarante-cinq minutes après l'introduction du poison dans le tissu cellulaire, il se leva et se précipita en avant; la salive et de l'écume sanglante sortaient de la gueule en jets; les yeux étaient étincelants. Il s'arrêta soudain, courut tout droit en arrière et fut saisi d'une vio-

lente attaque de tétanos, à la fin de laquelle il mourut.

Une expérience sur une ânesse donna des résultats très analogues. La mort eut lieu aussi à la suite d'un violent accès de tétanos. Il en fut encore à peu près de même chez un lapin, sauf que la mort ne fut pas immédiatement précédée d'une attaque tétanique et qu'elle parut déterminée par un affaiblissement progressif.

Le Dr Glover rapporte aussi des expériences faites sur un pigeon, sur une grenouille, sur un cyprin doré. Chez tous ces animaux, il a observé des phénomènes variés, indiquant une excitation plus ou moins vive des centres nerveux [1].

De ces diverses expériences, le Dr Glover tire plusieurs conclusions dont l'une surtout nous intéresse, parce qu'elle est relative au mécanisme de l'action toxique de la picrotoxine. D'après lui, ce poison, bien qu'agissant aussi, et puissamment, sur la moelle épinière, aurait une influence toute spéciale sur le cervelet et les tubercules quadrijumeaux ou bijumeaux; c'est à cette influence que seraient dus, en particulier, les mouvements de recul observés par cet expérimentateur, et il rapproche ces effets de ceux que Flourens avait obtenus en lésant ces mêmes parties des centres nerveux. Le Dr Glover a constaté, dans les nécropsies des animaux tués par la picrotoxine, une vive congestion du cerveau et de ses membranes, surtout du cervelet, des tubercules quadrijumeaux et de la partie supérieure de la moelle épinière.

M. Fr. Bonnefin a déjà soumis l'opinion du Dr Glover à un examen critique éclairé. Il est bien certain que cet

1. Dans un mémoire récent sur la picrotoxine, M. le docteur Planat a étudié les effets de cette substance sur des types de divers embranchements du règne animal. Il a constaté que les mollusques sont relativement réfractaires à l'action de la picrotoxine.

expérimentateur a attaché trop d'importance aux mouvements de recul ou autres troubles de la locomotion et de la station qu'il a observés sur divers animaux, car ces troubles sont bien loin d'être constants. D'autre part, M. Bonnefin fait remarquer avec juste raison qu'il n'y a réellement aucune analogie à établir entre les phénomènes constatés par le D[r] Glover et ceux que Flourens a décrits comme les résultats des plaies expérimentales du cervelet et des tubercules quadrijumeaux.

D'après M. Bonnefin, « la picrotoxine occasionne des convulsions par suite de son action sur les parties des centres nerveux qui sont capables de produire des mouvements sous une excitation extérieure. »

Suivant lui, si l'on coupe la moelle épinière en travers, dans la région dorsale, sur un cochon d'Inde, et si l'on empoisonne cet animal avec 3 ou 4 centigrammes de picrotoxine, on voit survenir des convulsions dans les membres postérieurs, au bout de dix à quinze minutes.

Si les phénomènes convulsifs se manifestent réellement, avec leur physionomie caractéristique, dans les membres postérieurs, après la section transversale de la moelle épinière, sous l'influence de l'intoxication par la picrotoxine, on est autorisé à admettre, avec cet expérimentateur, que ce poison agit sur toute l'étendue de la moelle épinière aussi bien que sur la moelle allongée et l'isthme de l'encéphale.

J'ai répété sur un cochon d'Inde adulte l'expérience indiquée par M. Bonnefin. Voici un résumé de ce que j'ai vu :

Exp. II. — A 3 h., sur un cobaye adulte, on coupe transversalement la moelle épinière, un peu en arrière du milieu de la région

dorsale (on s'est assuré après la mort que la section avait porté à trois centimètres, environ, en avant du renflement lombaire de la moelle). Il n'y a presque pas d'hémorrhagie, soit pendant, soit après l'opération.

On laisse reposer l'animal jusqu'à 4 h. 20 m. A ce moment, on constate que des mouvements réflexes assez nets, mais peu énergiques, peuvent être provoqués dans les membres postérieurs. Lorsqu'on pince entre les doigts les orteils d'un de ces membres, il y a un intervalle de temps très appréciable entre cette excitation et la réaction réflexe suscitée. Cette réaction consiste en un ou deux mouvements des membres postérieurs; chaque mouvement se compose d'une flexion légère, suivie immédiatement d'une extension brusque, à la suite de laquelle se rétablit l'attitude ordinaire des membres paralysés, c'est-à-dire l'extension moyenne. La réaction réflexe paraît un peu plus faible dans le membre dont les orteils sont irrités que dans le membre du côté opposé.

4 h. 20 m. — On introduit, dans le tissu cellulaire sous-cutané du flanc droit, en arrière du niveau de la section médullaire, une assez forte quantité de picrotoxine à l'état sec. On ajoute quelques gouttes d'eau dans la plaie pour imbiber la substance toxique.

4 h. 45 m. — Commencement des phénomènes apparents d'intoxication. L'animal pousse quelques petits cris, et tout aussitôt on constate une agitation générale, consistant en une trémulation uniquement bornée aux parties du corps qui sont innervées par la région des centres nerveux située en avant du siège de la section de la moelle épinière : elle n'a pas lieu dans les membres postérieurs. Il y a une sorte d'inquiétude qui pousse l'animal à marcher presque sans cesse, ce qu'il fait à l'aide de ses membres antérieurs, entraînant sur le sol son train postérieur inerte; les membres postérieurs sont dans l'extension passive.

Les tremblements augmentent peu à peu. La tête oscille sans cesse sur le cou de droite à gauche et réciproquement. Les yeux sont largement ouverts. La respiration est évidemment troublée; il y a un peu de cyanose des lèvres et de la langue.

4 h. 50 m. — L'animal continue à marcher, mais avec moins de vivacité. La trémulation de la tête et des parties antérieures du corps est devenue beaucoup plus forte. De temps en temps, mais très rarement, il y a un léger mouvement des membres postérieurs, soit sous forme d'extension brusque, soit sous forme d'adduction simultanée des deux membres. Le train postérieur ne participe pas à la trémulation des régions antérieures du corps.

L'animal s'affaiblit rapidement : à 4 h. 55, il tombe sur le flanc droit; la partie antérieure du corps prend seule part à cette chute;

les membres postérieurs restent appliqués sur le sol par leur face abdominale. Il y a bientôt des grincements de dents et une salivation assez abondante : jusque-là, il n'y avait pas eu de flux salivaire. On constate aussi un peu de larmoiement.

4 h. 58 m. — Accès convulsif tétaniforme, avec opisthotonos bien marqué et extension spasmodique des membres antérieurs. Aucune convulsion dans les membres postérieurs à ce moment : la respiration est suspendue pendant cet accès, qui ne dure que trois ou quatre secondes.

Des accès analogues se produisent à des intervalles irréguliers et viennent interrompre pendant un court instant le tremblement dont le corps est agité.

De temps en temps, on voit survenir un léger et brusqne mouvement d'extension dans l'un ou l'autre membre postérieur, le plus souvent dans les deux membres au même moment. Mais ce mouvement ne semble pas être dû à l'action du poison; on pourrait peut-être l'attribuer à l'asphyxie, s'il ne dépend pas uniquement de l'irritation déterminée par la section transversale de la moelle.

La respiration est de plus en plus gênée, et la cyanose des lèvres et de la langue est plus accusée qu'auparavant. On ne parvient pas à sentir distinctement les battements du cœur, à cause du tremblement de toutes les parties antérieures du corps et des contractions irrégulières des différents muscles de ces parties. Les yeux sont ouverts.

5 h. 10 m. — Les convulsions tétaniformes de la région antérieure du corps sont devenues plus fréquentes et en même temps plus faibles. L'asphyxie devient de plus en plus prononcée; l'animal est mourant. Pendant les derniers instants avant la mort, qui a lieu à 5 h. 15 m., il se produit plusieurs secousses convulsives dans les membres postérieurs; ces secousses sont faibles. Elles sont vraisemblablement provoquées par l'asphyxie.

Dans cette expérience, j'ai constaté que les phénomènes convulsifs qui se manifestent chez un cobaye soumis à l'action de la picrotoxine, n'ont pas lieu dans le train postérieur, lorsque la moelle épinière a été sectionnée transversalement à une certaine distance en avant du renflement lombaire, ou du moins qu'ils sont réduits au minimum d'intensité, si l'on veut attri-

buer au poison les faibles secousses observées dans les membres postérieurs. J'ai cru pouvoir les considérer comme dues surtout, d'une part, à l'irritation traumatique de la moelle, d'autre part, à l'asphyxie. Pour cette dernière cause, on sait que M. Brown-Séquard a mis hors de doute son influence : il a montré, en effet, que l'asphyxie expérimentale provoque des convulsions dans les membres postérieurs chez les mammifères sur lesquels on a coupé transversalement la moelle épinière, en avant du renflement lombaire. L'expérience que je viens de citer semble donc de nature à faire penser que, chez les mammifères, c'est surtout sur la moelle allongée et l'isthme de l'encéphale qu'agit la picrotoxine.

Voyons maintenant les résultats d'expériences du même genre, instituées sur des grenouilles.

Exp. III. — Sur une grenouille rousse, de grande taille, vigoureuse, on coupe en travers la moelle épinière mise à nu, à peu près au niveau de l'origine des nerfs brachiaux. Il y a une hémorrhagie considérable.

Les mouvements réflexes, un peu affaiblis, au premier moment, dans les membres postérieurs, reprennent bientôt une grande énergie, et la respiration, un instant suspendue, se rétablit. On introduit sous la peau de la région latéro-supérieure de l'abdomen, vers le milieu de la longueur du tronc, une assez forte quantité de picrotoxine à l'état sec, à 1 h. 45 m.

2 h. 10 m. Il est évident qu'il y a des convulsions des muscles de la tête. Il y a un petit cri, à la suite duquel la tête s'élève, puis s'abaisse avec un tremblement convulsif; les yeux se ferment spasmodiquement. La crise dure plusieurs secondes. Les yeux se rouvrent alors, les mouvements de l'appareil hyoïdien sont larges et comme difficiles.

Les accès se renouvellent souvent, séparés par des intervalles de dix à vingt secondes; presque tous sont précédés d'un petit cri, souvent analogue à celui du crapaud, quelquefois à celui de la souris. Les convulsions sont bornées à la tête. Les membres antérieurs n'y participent pas, parce que la section de la moelle a été

faite à une trop faible distance de l'origine des nerfs brachiaux. On sait que les sections médullaires pratiquées ainsi en arrière de cette origine, mais à une faible distance, paralysent en grande partie les mouvements des membres antérieurs. Toute la partie postérieure du corps (en y comprenant les membres pelviens) reste immobile pendant ces crises convulsives.

3 h. 45 m. — Il y a encore de légères convulsions, semblables à celles qui viennent d'être décrites, et, jusque-là, il n'y a pas eu le moindre mouvement spasmodique appréciable dans les membres postérieurs : ceux-ci se manifestent dans l'attitude normale. A ce moment, on est obligé d'interrompre l'observation : on n'a pas touché une seule fois une partie quelconque de l'animal.

6 h. 30 m. — La grenouille, laissée dans l'attitude normale, est trouvée sur le dos, les membres postérieurs en résolution, mais non paralysées. Il est clair qu'il y a eu un violent mouvement d'agitation ou de saut, à l'aide duquel le corps s'est trouvé ainsi renversé. Je remets la grenouille sur le ventre, et alors spontanément (c'est-à-dire sans excitation reconnaissable) elle fait mouvoir ses membres postérieurs alternativement, comme pour des mouvements de marche. Ces mouvements se produisent un certain nombre de fois; tantôt il n'y en a qu'un seul pour chaque membre, tantôt deux ou trois, mais pas davantage.

Le lendemain, à 8 h. 1/2, on trouve encore la grenouille renversée sur le dos : les membres ne sont pas en convulsion. Il y a toutefois un peu d'excitabilité exagérée de la partie postérieure de la moelle épinière. Quand on touche un des membres postérieurs, les deux membres s'étendent un peu spasmodiquement. On remet la grenouille sur le ventre; elle y reste immobile, les membres postérieurs à demi fléchis. Si l'on touche alors un des points de la région postérieure du tronc, la grenouille exécute deux ou trois mouvements brusques comme pour se lancer en avant et redevient immobile. Parfois ces mouvements se produisent sans excitation extérieure.

A 9 h., en donnant un coup brusque sur la table, on provoque un véritable accès tétanique, analogue à ceux du strychnisme. Les yeux se rétractent avec force, et les membres postérieurs s'étendent convulsivement. Un peu plus tard, il se produit des accès du même genre sans excitation extérieure. Il n'y a plus de mouvements respiratoires. La région sous-hyoïdienne est déprimée, et elle reste immobile, même lorsqu'on touche ou qu'on pince la peau à son niveau.

Même état à 4 h., accès d'extension spasmodique des membres postérieurs lorsqu'on touche ces membres ou qu'on frappe sur la table.

Mort à 5 h.

Après la section de la moelle épinière en arrière de l'origine des nerfs brachiaux, les grenouilles soumises à l'action de la picrotoxine n'ont donc tout d'abord des convulsions que dans les parties antérieures et surtout dans les muscles de la tête[1]. J'ai fait plusieurs expériences du même genre, et, chaque fois, j'ai obtenu, à très peu de chose près, les mêmes résultats que chez la grenouille de l'expérience III. Je n'ai observé des mouvements spasmodiques dans les membres postérieurs que bien longtemps après que les crises convulsives s'étaient produites dans les muscles qui meuvent la tête sur le tronc ou dans ceux de l'appareil hyoïdien, de la mâchoire inférieure et des yeux. Avant de chercher à déterminer la signification des mouvements constatés tardivement dans les membres postérieurs, je crois devoir vous citer encore une autre expérience analogue :

Exp. IV. — Sur une grenouille rousse, femelle, d'assez forte taille et vigoureuse, on met la moelle épinière à nu, au niveau des premières vertèbres, et on la coupe transversalement un peu en arrière de l'origine apparente des nerfs brachiaux, à 7 heures 40 du matin.

Les membres postérieurs offrent des mouvements réflexes énergiques qui ramènent ces membres à leur attitude normale dès qu'on cherche à les étendre. La respiration se fait d'une façon régulière. Les pupilles sont un peu rétrécies.

7 h. 45. — On introduit sous la peau de la partie latérale de l'abdomen, du côté droit, une assez forte quantité de picrotoxine cristallisée, à l'état sec.

7 h. 51. — Les mouvements respiratoires deviennent plus brusques et plus fréquents.

1. M. R. Böhm a noté aussi que la section de la moelle épinière, pratiquée en arrière du bulbe rachidien, chez la grenouille, empêche la picrotoxine de déterminer des accidents convulsifs dans les membres et le tronc; et M. Heubel a confirmé les résultats obtenus par cet expérimentateur.

8 h. — Premières convulsions. La tête s'étend spasmodiquement de bas en haut sur le tronc; en même temps, les yeux s'enfoncent dans les orbites et les paupières inférieures se relèvent. La respiration ne cesse pas pendant ces crises. Les membres postérieurs demeurent absolument immobiles. Les convulsions n'ont pas été précédées d'un petit cri, comme dans d'autres expériences. L'observation est interrompue pendant une demi-heure.

8 h. 1/2. — Il y a des convulsions opisthotoniques, pour ainsi dire continues, des muscles qui meuvent la tête sur le tronc : les yeux sont retractés et couverts par les paupières inférieures. Les mouvements respiratoires de l'appareil hyoïdien se font encore; ils sont lents, peu étendus et même ne se voient nettement que lorsque l'animal est mis sur le dos. Chaque mouvement respiratoire est suivi d'un petit mouvement spasmodique de la tête. Membres postérieurs immobiles, dans l'attitude normale.

9 h. 15. — Il y a encore des convulsions continues de la tête et des yeux. Contractions fibrillaires incessantes dans les muscles de l'appareil hyoïdien. Les mouvements respiratoires sont évidemment très embarrassés. Aucune convulsion dans les membres postérieurs.

10 h. — Même état de la grenouille; les membres postérieurs sont toujours fléchis, dans l'attitude normale, et ne présentent aucun mouvement spasmodique.

1 h. — Les convulsions de la tête et des yeux persistent. De temps en temps, assez souvent, sans provocation extérieure, on voit se produire un mouvement alternatif des deux membres postérieurs, comme pour marcher; ce mouvement s'exécute avec une certaine force. Parfois l'animal fait ainsi deux ou trois pas.

3 h. 1/2. — Même état de la tête et des yeux : il n'y a pas de convulsions spontanées dans les membres postérieurs. On constate que l'excitabilité de la partie postérieure de la moelle épinière est un peu augmentée. Quand on frappe un peu fort sur la table, les membres postérieurs exécutent un mouvement d'ensemble comme pour sauter. En même temps, la tête se fléchit spasmodiquement, et les yeux se rétractent plus énergiquement. On ne voit plus de mouvements respiratoires de l'appareil hyoïdien.

En continuant à observer la grenouille, on remarque, de temps à autre, un mouvement des membres postérieurs, comme pour sauter. Ce mouvement, qui paraît, au premier abord, indépendant de toute provocation extérieure, est précédé, en général, par un renforcement de l'état convulsif de la tête. Or il est possible que, par suite de la flexion spasmodique de la tête, il y ait un ébranlement communiqué au reste du corps, et que l'impression produite alors sur la peau de la région abdominale et des membres postérieurs en

contact avec la table détermine par action réflexe un mouvement de ces deux membres.

3 h. 42 m. — On détruit, à l'aide de la tête d'une épingle, toute la partie du myélencéphale qui est en avant de la section transversale de la moelle épinière. Il y a une assez forte hémorrhagie.

4 h. 30 m. — Il n'y a pas eu un seul mouvement spontané des membres postérieurs depuis la dernière opération. Les membres postérieurs sont encore dans l'attitude normale. Quand on frappe sur la table, il se produit un léger mouvement d'extension simultanée et brusque des deux membres postérieurs.

6 h. — Il y a deux ou trois mouvements des membres postérieurs comme pour la marche. Un choc sur la table détermine deux mouvements du même genre. A la suite de ces mouvements, les membres reprennent l'attitude normale. Un peu plus tard, de nouveaux mouvements analogues se produisent sans provocation extérieure.

8 h. — De temps en temps, on voit des mouvements des membres postérieurs, sans excitation extérieure. Ces mouvements rappellent ceux auxquels on donne vulgairement le nom d'inquiétudes dans les jambes; ou bien ce sont des mouvements comme pour sauter ou marcher brusquement et se soustraire ainsi à une cause d'irritation. Les chocs sur la table ont toujours pour résultat de provoquer un, deux mouvements des membres postérieurs, comme pour sauter.

Le lendemain, à 8 heures du matin, mêmes observations que lors de la dernière note prise la veille.

9 h. 30 m. (matin). — On constate quelques rares mouvements tétaniformes, spontanés des membres postérieurs.

3 h. 30. — Extension convulsive des deux membres postérieurs, lorsqu'on frappe sur la table; après la convulsion, les membres restent étendus, en résolution.

5 h. — L'animal est mort.

Chez cette grenouille, on n'a point entendu, au début des premières crises convulsives de la tête, ces petits cris qui ont été notés dans l'expérience III et que j'ai observés chez d'autres grenouilles soumises à la même expérience. Sous les autres rapports, il y a la plus grande ressemblance entre les expériences III et IV. Un fait ressort bien nettement de ces expériences : c'est que les membres postérieurs peuvent rester immobiles pen-

dant deux, trois heures et même davantage, lorsque les grenouilles sont empoisonnées à l'aide de la picrotoxine, après avoir subi une section transversale de la moelle épinière, en avant du renflement crural de ce centre nerveux. Les muscles de la tête et des yeux sont toujours pris de convulsions au bout de quinze à vingt-cinq minutes. On dirait que, dans ces conditions, les accès spasmodiques commencent plus tôt dans la tête que lorsque la moelle est intacte; car, chez une grenouille non opérée, les convulsions ne se montrent souvent qu'après plus d'une demi-heure.

Mais ce qui nous intéresse surtout, c'est l'absence de mouvements convulsifs dans le train postérieur et les membres postérieurs pendant un temps très long. Je crois même que les différents mouvements observés dans ces membres, au bout de quelques heures, ne peuvent pas être attribués à la picrotoxine. Il y a d'abord cet argument à faire valoir : c'est que, si la picrotoxine agissait, comme le fait la strychnine, sur toute la longueur de l'axe bulbo-médullaire, les spasmes convulsifs devraient se manifester dans les membres postérieurs, en même temps que dans la tête, malgré la section transversale de la moelle, ainsi qu'on le voit dans le strychnisme. D'autre part, les premiers mouvements qui se montrent dans ces membres, au bout de trois ou quatre heures, ne sont pas de véritables mouvements convulsifs : ce sont des mouvements comme de marche ou de saut, et rien n'autorise à les considérer comme dus à l'action de la picrotoxine sur la moelle épinière; en effet, des mouvements tout semblables peuvent avoir lieu chez des grenouilles chez lesquelles la moelle épinière a été coupée au même

niveau, mais qui n'ont été soumises à aucune intoxication. Souvent même, dans ces conditions, on observe des mouvements de ce genre très peu de temps (dix à quinze minutes) après la section de la moelle, et ils peuvent se reproduire souvent pendant plusieurs heures. Quant à ce qui concerne les mouvements tétaniques des membres postérieurs chez les grenouilles empoisonnées par la picrotoxine et chez lesquelles la moelle épinière a été préalablement coupée, il convient de remarquer qu'ils ne se produisent que quinze, dix-huit ou vingt-quatre heures après l'introduction du poison. Or peut-on, dans de telles conditions, les attribuer à l'action toxique propre de la picrotoxine? La section de la moelle épinière ne peut-elle pas, par elle seule, déterminer un état de tétanisme au bout d'un temps aussi long? Les liquides sous-cutanés ne peuvent-ils pas s'altérer au contact de la picrotoxine, et modifier consécutivement, lorsqu'ils sont absorbés et se sont mêlés au sang, la nutrition des divers organes, de la moelle épinière entre autres, de façon à faire naître dans ce centre nerveux l'état morbide spécial qui donne lieu aux convulsions tétaniques?

En tout cas, on peut conclure de ces expériences que, dans l'intoxication des grenouilles par la picrotoxine, les convulsions d'ensemble qui se manifestent parmi les premiers symptômes de l'empoisonnement sont dues à l'action du poison sur les parties antérieures des régions excitables de l'axe cérébro-spinal et surtout sur le bulbe et le mésocéphale. Cette conclusion peut être étendue aux mammifères, d'après ce que j'ai observé chez le cochon d'Inde (exp. I). On voit donc que l'action convulsivante de la picrotoxine diffère notablement de celle

de la strychnine qui porte, dès le début de l'intoxication, sur toutes les parties excitables des centres nerveux céphalo-rachidiens. Je m'éloigne, sous ce rapport, de l'opinion de M. Fr.-W. Bonnefin, sans adopter cependant celle du Dr Glover. J'ai à peine besoin d'ajouter que, pour moi, comme pour MM. Brown-Séquard et Bonnefin, les convulsions produites par la picrotoxine ont lieu, comme celles du strychnisme, par mécanisme réflexe.

On peut pousser plus avant l'analyse physiologique de l'action de la picrotoxine sur les centres nerveux encéphalo-bulbaires, et démontrer expérimentalement que l'action physiologique de la picrotoxine porte surtout sur le bulbe rachidien.

En effet, si l'on a introduit, sous la peau d'une jambe ou d'une des régions latérales de l'abdomen d'une grenouille, une forte dose de picrotoxine, de façon à provoquer de violentes convulsions, on peut, lorsque la période spasmodique débute, enlever le cerveau proprement dit, sans modifier en rien la forme ou l'intensité des accidents convulsifs. Il en est encore de même lorsqu'on poursuit les mutilations de l'encéphale, en enlevant la région pédonculaire, puis les tubercules bijumeaux, et, enfin, la partie de l'isthme de l'encéphale qui correspond à la protubérance, ainsi que le cervelet. Les convulsions se manifestent, après ces opérations successives, avec les mêmes caractères que chez une grenouille intacte, dans toutes les parties du corps, dans les membres et l'appareil hyoïdien, voire même dans les yeux, quand le bulbe rachidien est respecté. Les convulsions cessent, au contraire, d'une manière à peu près complète, lorsqu'on a

enlevé la plus grande partie du bulbe rachidien jusque vers le bec du *calamus scriptorius*, et que la grenouille a perdu la faculté, qu'elle avait jusque-là, de se retourner sur le ventre par un mouvement réflexe adapté, quand on la renverse brusquement sur le dos; les convulsions cessent tout à fait, lorsqu'on excise la région de la moelle située immédiatement en arrière du bec du calamus, dans une longueur de 2 à 3 millimètres.

On peut faire l'expérience d'une autre façon, en enlevant tout d'abord les hémisphères cérébraux, la région pédonculaire, les tubercules bijumeaux et la portion sous-jacente de l'isthme de l'encéphale. Si l'on introduit de la picrotoxine sous la peau d'une des régions latérales de l'abdomen, après ces opérations préalables, on voit les convulsions se produire avec leurs caractères accoutumés.

On peut alors les faire cesser à peu près complètement, en pratiquant l'ablation du bulbe rachidien, et complètement, en excisant, en même temps, la région de la moelle épinière située en arrière du bulbe, dans une longueur de 2 à 3 millimètres.

On voit donc que, chez la grenouille [1], c'est surtout, et même presque exclusivement, par l'action de la picrotoxine sur le bulbe rachidien, que les convulsions sont produites.

J'ai étudié aussi l'action de la picrotoxine sur le cœur des grenouilles. Voici le résumé d'une des expériences que j'ai faites pour cette étude :

1. C'est là du reste l'interprétation proposée par M. Böhm pour ses propres expériences et adoptée par M. Em. Heubel.

Exp. V. — On fixe une grenouille verte, de petite moyenne taille, le dos appliqué sur une planchette de liège, et on met son cœur à nu. On introduit à 2 h. 30 sous la peau de la jambe gauche, au niveau du gastro-cnémien, une assez forte quantité de picrotoxine à l'état sec. Le cœur, quelques instants après, la grenouille étant tout à fait tranquille, bat 36 fois par minute : mouvements très réguliers.

2 h. 40. — Les mouvements respiratoires deviennent un peu rapides; ils sont inégaux et irréguliers. Aucun changement dans le rythme et la fréquence des révolutions cardiaques.

3 h. 5. — Commencement des convulsions. Extension des membres, autant que le permet le mode d'immobilisation de l'animal. Contractions irrégulières des muscles. Les premières crises ne durent chacune que quelques secondes. On compte de nouveau les battements du cœur : 26 à 28 par minute. Les systoles auriculaires sont certainement moins complètes qu'auparavant.

3 h. 10. — Accès de frémissement généralisé, pendant quelques instants. Nouvel accès semblable, au bout de vingt à trente secondes; cet accès est plus long que le précédent. Le cœur s'arrête pendant un court moment, puis recommence à se mouvoir régulièrement. Les systoles auriculaires sont encore incomplètes.

3 h. 15. — Accès spasmodique pareil aux précédents. La forme de ces différents accès est certainement déterminée par la position dans laquelle l'animal est maintenu. 26 mouvements du cœur par minute : mêmes caractères des contractions des oreillettes. Le ventricule se vide complètement, ou à peu près, lors de sa systole.

3 h. 55. — Mêmes caractères des mouvements du cœur : 26 par minute. Le sang est devenu très noir. Il n'y a plus de mouvements respiratoires depuis près de vingt minutes.

4 h. 30. — Mêmes constatations relatives au cœur. L'animal n'a plus de convulsions depuis un certain temps; la période convulsive paraît avoir fait place à la période de résolution musculaire généralisée.

La picrotoxine agit sur le cœur, comme on peut le voir dans cette expérience. Elle ralentit légèrement les battements de cet organe et elle diminue un peu la force des contractions des oreillettes. L'arrêt du cœur qui a été constaté à un certain moment à la fin d'une courte crise convulsive doit être rapproché de celui qu'on observe parfois chez les mêmes animaux pendant les crises de

strychnisme. Somme toute, l'action de la picrotoxine sur le cœur est assez faible et peut être attribuée, en partie au moins, à l'influence de ce poison sur le bulbe rachidien, c'est-à-dire sur les origines des nerfs d'arrêt de l'organe central de la circulation sanguine.

MM. V. Chirone et B. Testa ont entrepris récemment des recherches nouvelles sur l'action physiologique de la picrotoxine. Les résultats auxquels ils sont arrivés ont une grande analogie avec ceux que nous avions fait connaître. Il me semble toutefois qu'ils attribuent aux symptômes de l'intoxication par la picrotoxine une physionomie épileptiforme trop accusée. Suivant eux, la picrotoxine pourrait déterminer de véritables accès épileptiques, une vraie épilepsie artificielle. Il y a là certainement une interprétation quelque peu inexacte. Ils admettent une action primitive du poison sur le bulbe et une action ultérieure sur la moelle épinière. C'est ce que j'ai dit plus haut, en faisant même quelques réserves relativement à l'action sur la moelle; mais je ne nie pas absolument toute espèce d'influence de la picrotoxine sur ce dernier centre nerveux [1].

Plus récemment encore, M. Chirone a publié un intéressant mémoire sur la *picrotine*. D'après un travail de MM. L. Barth et Kretschy, la picrotoxine serait un mélange de trois et peut-être de quatre substances. A l'une d'elles ils conservent le nom de *picrotoxine*, parce qu'elle est amère et toxique; ils nomment la seconde *picrotine*,

1. V. Chirone et B. Testa, *Recherches expérimentales sur l'action biologique de la picrotoxine (Annali di med. e chir.)* — Anal. in l'*Union médicale*, 21 mai 1881.

parce qu'elle serait amère et non toxique ; et ils appellent la troisième *anamirtine*, parce qu'elle n'est ni amère ni toxique ; peut-être, suivant eux, y aurait-il, en outre, une très petite quantité d'une quatrième substance. La picrotine formerait les 0,66 du mélange désigné jusqu'ici sous le nom de picrotoxine ; la picrotoxine vraie en formerait les 0,30, et l'anamirtine y serait dans la proportion de 2 pour 100. La picrotine avait déjà été décrite par Paterno et Oglialoro comme un hydrate de picrotoxide.

M. V. Chirone, après diverses expériences, conclut que l'hydrate de picrotoxide ou picrotine ne mérite pas ce dernier nom, parce qu'en réalité elle est amère et toxique.

Le pouvoir toxique de cette substance serait à celui de la picrotoxine à peu près dans le rapport de 1 à 30. Quant aux accidents de l'intoxication, ils seraient les mêmes, à bien peu de chose près, lorsqu'il s'agit de la picrotine, que lorsque l'on expérimente au moyen de la picrotoxine [1].

La picrotoxine n'offrait naguère aucun intérêt pour le médecin, car il n'en avait été fait aucune application thérapeutique sérieuse. Récemment, le Dr Planat a publié, dans le *Journal de thérapeutique*, un mémoire dans lequel il rapporte un certain nombre d'essais thérapeutiques dont quelques-uns, paraît-il, auraient eu de bons résultats.

Ce médecin, avant d'essayer la picrotoxine comme

1. V. Chirone, *Ricerche sperimentali sulla azione biologica della picrotina o idrato di picrotoxide* (*Annali universali di medicina*, 1881, tirage à part).

médicament, l'avait étudiée comme poison. Je n'analyserai pas les recherches de M. Planat, pour ne pas étendre démesurément notre exposé du mode d'action de la picrotoxine. Je me contenterai de citer les conclusions de son travail, telles qu'elles sont relatées dans un résumé publié par le *Bulletin général de thérapeutique*. Voici ces conclusions : « 1° La picrotoxine agit tout spécialement sur le myélencéphale : 2° Cette action épargne le cerveau et les cellules idéo-motrices et porte principalement sur le bulbe, le cervelet et la moelle. 3° Elle est caractérisée par la surexcitation de leurs éléments, d'où une exagération et une déviation fonctionnelle, suivie elle-même de paralysie par dépense excessive d'influx nerveux. 4° La conséquence la plus remarquable de cette suractivité fonctionnelle est l'arrêt plus ou moins complet survenant dans le système circulatoire (action de la picrotoxine sur le pneumogastrique et le dépresseur de Cyon) ; d'où il suit que la picrotoxine est avant tout un agent cardio-vasculaire. »

Vous voyez quelles sont les ressemblances et les dissemblances entre les conclusions de M. Panat et celles auxquelles conduisent nos propres études. Je n'insisterai pas ; cependant je dois vous faire remarquer que, d'après M. Planat, la picrotoxine agirait non seulement sur le bulbe rachidien, mais encore sur le cervelet et sur la moelle épinière. J'admets bien l'action sur le bulbe rachidien ; celle sur la moelle ne me paraît pas suffisamment démontrée ; enfin, pour l'action sur le cervelet, je crois que rien ne la prouve, et j'ajoute qu'en tout cas, même en l'admettant, il faudrait dire qu'elle joue un bien faible rôle dans le mécanisme de la production

des convulsions dues à la picrotoxine, car ces convulsions peuvent avoir lieu après l'ablation du cervelet. MM. Brown-Séquard et Bonnefin ont montré, en effet, que, si l'on empoisonne avec de la picrotoxine un jeune chat âgé seulement de quelques jours, après avoir enlevé son cerveau et son *cervelet*, on voit survenir chez cet animal des convulsions des yeux, de la face, des oreilles, des mâchoires, du cou, tout comme si l'on n'avait pas enlevé ces parties de l'encéphale.

M. Planat a essayé l'action thérapeutique de la teinture de coque du Levant et de la picrotoxine (celle-ci en granules d'un dixième de milligramme). La dose *maxima* de picrotoxine a été de 3 milligrammes par jour. Des résultats encourageants auraient été obtenus dans l'épilepsie sympathique et essentielle, dans la chorée, l'éclampsie infantile et la contracture douloureuse des extrémités.

N'ayant pas fait d'essais thérapeutiques à l'aide de la picrotoxine, il m'est impossible de porter un jugement sur ce que dit M. Planat au sujet de l'emploi de cette substance comme médicament. Mais ce que je connais des effets physiologiques de la picrotoxine m'empêcherait de prescrire cet agent toxique avec confiance, dans les cas dont parle ce médecin. Il est difficile de comprendre comment la picrotoxine pourrait avoir une action utile dans le traitement de la chorée et surtout de l'épilepsie ! Je ne parle pas de l'éclampsie infantile et de la contracture douloureuse des extrémités, car ce sont des affections qui guérissent souvent sans aucune médication, et, par conséquent, il est pour le moins difficile de savoir, à moins d'une expérience très étendue, si un médicament

à l'aide duquel on les traite a une réelle efficacité [1].

Pour terminer ce que je veux vous dire sur les effets physiologiques de la picrotoxine, j'ajouterai quelques mots relativement à l'antitoxisme que l'on a voulu établir entre cette substance et le chloral hydraté.

M. Crichton-Brown admet que l'hydrate de chloral est l'antidote physiologique de la picrotoxine, du moins chez les lapins et les cochons d'Inde. Il n'en serait pas de même, d'après lui, chez le chat. Il est bien difficile d'accepter en théorie une pareille opinion ; car, si l'hydrate de chloral était l'antidote physiologique de la picrotoxine chez certains mammifères, on ne voit pas comment il pourrait en être différemment chez d'autres animaux de la même classe. Mais l'antitoxisme, si tant est qu'il existe dans le sens propre du mot, ne se montre même, chez le lapin et le cobaye, que dans une certaine mesure. Le chloral hydraté peut, il est vrai, s'opposer à la manifestation des phénomènes convulsifs, lorsqu'on a fait absorber par ces animaux une certaine dose de picrotoxine ; il peut ainsi mettre obstacle aux troubles asphyxiques que produit ce poison, et, par suite, dans quelques cas, empêcher la mort : mais c'est seulement lorsque la dose de picrotoxine s'écarte très peu de la dose mortelle *minima*. Pour peu que cette dernière dose soit dépassée, la mort a lieu, malgré l'administration de l'hydrate de chloral. Le chloral hydraté agit sur les animaux soumis aux effets de la picrotoxine, comme il le fait pour les autres poisons convulsivants (strychnine, etc.).

1. J'ai prescrit la picrotoxine dans quelques cas d'épilepsie, sans avoir pu constater la moindre amélioration.

J'aurais voulu vous dire quelques mots d'un agent convulsivant fourni par le règne animal : je veux parler du *venin de la salamandre terrestre*. Mais je n'ai pas pu me procurer, au moment de mon cours, des individus de cette espèce animale, et, comme je ne puis pas vous montrer expérimentalement les effets du venin dont il s'agit, je me contenterai de vous signaler les sources où vous pourriez puiser des renseignements sur ces effets, à savoir : d'une part, les recherches de MM. Gratiolet et Cloëz, communiquées à l'Académie des sciences en 1851 et 1852, et, d'autre part, le mémoire que j'ai publié sur le venin des Batraciens, dans les *Mémoires de la Société de biologie*, en 1856. Cette action convulsivante du venin de la salamandre terrestre présente un intérêt particulier, car le venin de la salamandre aquatique produit des effets tout différents et que je mentionnerai lorsque nous ferons l'étude des substances toxiques groupées sous le nom de *poisons du cœur*. La forme des mouvements convulsifs observés chez les animaux empoisonnés par le venin de la salamandre terrestre me porte à penser que ce venin agit plutôt sur les parties excitables de l'encéphale que sur la moelle épinière.

TABLE DES MATIÈRES



COULOMMIERS. — Typog. PAUL BRODARD.